

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 2 月 24 日 (24.02.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/016928 A1

(51) 国際特許分類: C07D 471/04,
A61K 31/437, 31/444, 31/4545, 31/465, 31/497, 31/501,
31/506, 31/5395, A61P 1/00, 1/16, 3/00, 3/04, 3/06, 3/10,
5/00, 9/00, 9/04, 9/10, 9/12, 11/00, 13/12, 15/00, 15/06,
17/00, 19/00, 25/02, 25/08, 25/14, 25/20, 25/22, 25/24,
25/28, 25/30, 35/00, 43/00

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬
株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒1038416 東京都中央区日本橋本町二丁目
2 番 3 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 岸野 博之
(KISHINO, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つく
ば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究
所内 Ibaraki (JP). 守谷 実 (MORIYA, Minoru) [JP/JP];
〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製
薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 坂本 俊浩
(SAKAMOTO, Toshihiro) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つく
ば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究
所内 Ibaraki (JP). 高橋 秀和 (TAKAHASHI, Hidekazu)
[JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬
有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 桜庭

/続葉有/

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/011945

(22) 国際出願日: 2004 年 8 月 13 日 (13.08.2004)

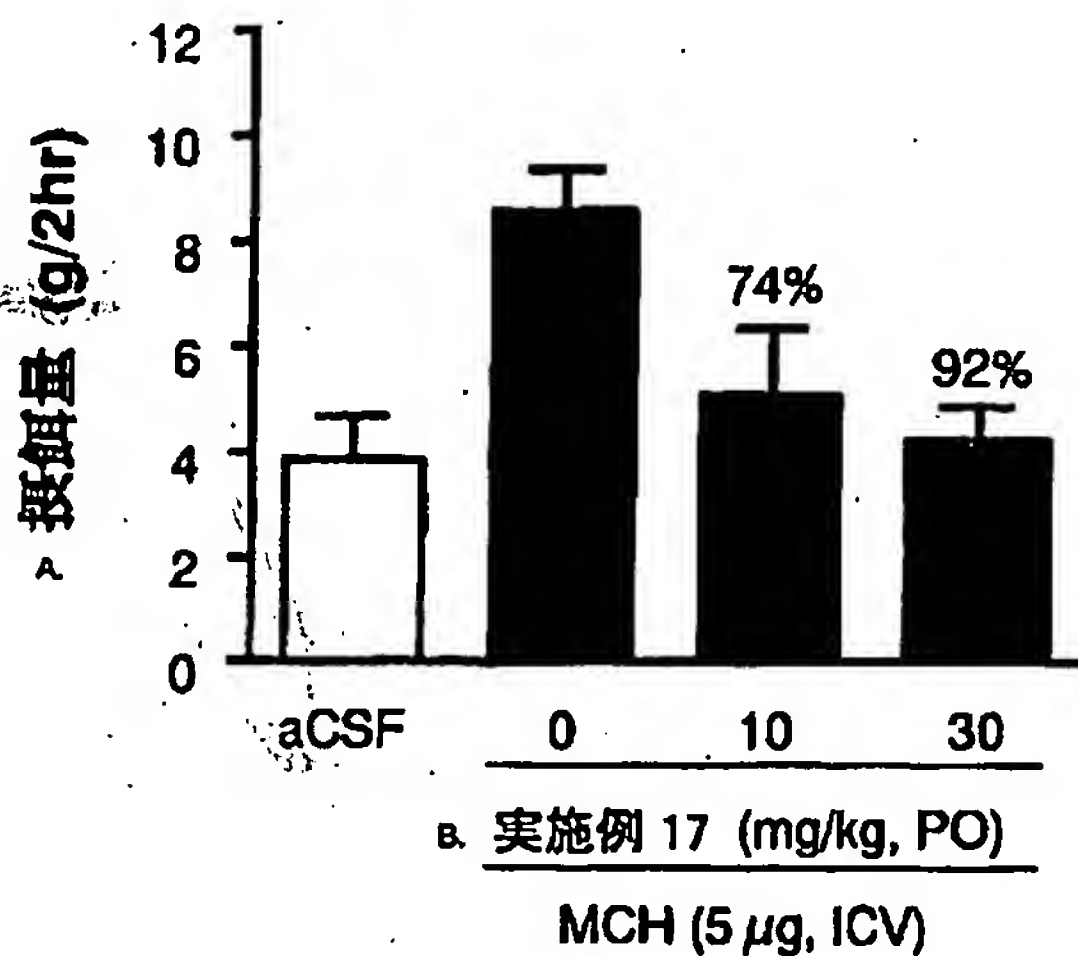
(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

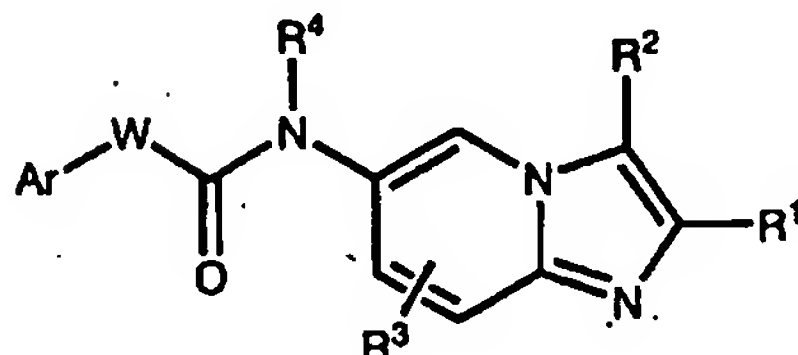
(30) 優先権データ:
特願2003-207632 2003 年 8 月 15 日 (15.08.2003) JP

(54) Title: IMIDAZOPYRIDINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: イミダソピリジン誘導体



A.. FOOD INTAKE (g/2hr)
B.. EXAMPLE 17 (mg/kg, PO)



[I]

(57) Abstract: Imidazopyridine derivatives represented by the general formula [I]: [wherein R¹ and R² are each independently C₁₋₆ alkyl or the like; R³ and R⁴ are each hydrogen, methyl, or the like; W is a mono- or bi-cyclic, 3- to 8-membered, aromatic or aliphatic heterocycle or the like; and Ar is an optionally substituted aromatic heterocycle or the like]. These compounds act as melanin-concentrating hormone receptor antagonist and are useful as medicines for central nervous system diseases, circulatory diseases, and metabolic diseases.

(57) 要約: 一般式 [I] [式中、R¹ 及び R² は、同一又は異なって、C₁₋₆ アルキル基等を表し、R³ 及び R⁴ は、水素原子、メチル基等を表し、W は、1 又は 2 環性の 3 ~ 8 員の芳香族若しくは脂肪族複素環等を表し、Ar は、置換基を有してもよい芳香族複素環等を表す。] で表されるイミダソピリジン誘導体を提供する。この化合物は、メラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤として作用し、中枢性疾患、循環器系疾患、代謝性疾患用の医薬品として有用である。

WO 2005/016928 A1



俊司 (SAKURABA, Shunji) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 鈴木 隆雄 (SUZUKI, Takao) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 金谷 章生 (KANATANI, Akio) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP).

(74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.); 〒1038416 東京都中央区日本橋本町二丁目2番3号 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,

SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

イミダゾピリジン誘導体

技 術 分 野

- 本発明は、医薬の分野において有用なイミダゾピリジン誘導体に関する。この
- 5 化合物は、メラニン凝集ホルモン受容体拮抗物質として作用し、各種の循環器系疾患、神経系疾患、代謝系疾患、生殖系疾患、呼吸器疾患、消化管疾患等の予防剤又は治療剤として有用である。

背 景 技 術

- 10 メラニン凝集ホルモン (Melanin Concentrating Hormone ; 以下「MCH」と称す) は、1983年、川内らにより鮭の下垂体より初めて単離された環状のペプチドホルモン／神経ペプチドである。[ネイチャー (Nature)、305巻、321頁 (1983年)]。魚類では、メラニン細胞刺激ホルモンと機能的に拮抗して、黒色素胞内のメラニン顆粒の凝集を
- 15 引き起こし、体色の変化に関与することが知られている。[インターナショナル・レビュー・オブ・サイトロジー (International Review of Cytology)、126巻、1頁 (1991年) ; トレンツ・イン・エンドクリノロジー・アンド・メタボリズム (Trends in Endocrinology and Metabolism)、5巻、120頁 (1994年)]。又、哺乳動物においては、MCHを含有するニューロンの細胞体は視床下部外側野および不確帯に局在するが、その神経線維は脳内の非常に広い範囲に投射しており[ザ・ジャーナル・オブ・コンパラティブ・ニューロロジー (The Journal of Comparative Neurology)、319巻、218頁 (1992年)]、MCHは、生体において種々の中枢
- 20 機能を司っているものと考えられる。
- 25

視床下部外側野は、古くより摂食中枢として知られており、さらに近年、MCHのエネルギー恒常性制御への関与を示唆する分子生物学的・薬理学的知見が多く蓄積してきている。すなわち、遺伝的肥満モデル動物であるob/obマウス、

- db/dbマウス、Ay/aマウス、Zucker fattyラットや絶食したマウスの脳内において、MCH前駆体のmRNAの発現が亢進することが報告されている [ネイチャー (Nature)、380巻、243頁 (1996年) ; ダイアベテス (Diabetes)、47巻、294頁 (1998年) ; バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research Communications)、268巻、88頁 (2000年) ; モレキュラー・ブレイン・リサーチ (Molecular Brain Research)、92巻、43頁 (2001年)]。
- 10 MCHをラットの脳室内に急性投与すると、摂食の亢進が観察され [ネイチャー (Nature)、380巻、243頁 (1996年)]、慢性投与すると、過食を伴って肥満を呈する [プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)、99巻、3240頁 (2002年)]。さらに、MCH前駆体遺伝子を欠失したマウスでは、野生型マウスに比べて摂食量の低下や体重当たりの酸素消費量の上昇が見られ、体脂肪の減少による低体重が観察されている [ネイチャー (Nature)、396巻、670頁 (1998年)]。
- 20 反対に、MCH前駆体を過剰に発現するトランスジェニックマウスは、過食を伴う肥満とインスリン抵抗性を呈する [ザ・ジャーナル・オブ・クリニカル・インヴェスティゲーション (The Journal of Clinical Investigation)、107巻、379頁 (2001年)]。その結果、MCHは、肥満形成における重要な因子であると共に、肥満をもリスク・ファクターとする代謝異常疾患や呼吸器疾患への関与が示唆される。その他、MCHには、不安惹起作用、癲癇、記憶・学習、利尿作用、ナトリウム・カリウムの排泄作用、オキシトシン分泌作用や、生殖・性機能への関与などが知られている [ペプタイズ (Peptides)、17巻、171頁 (1996年) ; ペプタイズ (Peptides)、18巻、1095頁 (1997年) ; ペプタイズ (
- 25

Peptides)、15巻、757頁(1994年);ジャーナル・オブ・ニューロエンドクリノロジー(Journal of Neuroendocrinology)、8巻、57頁(1996年);クリティカル・レビューズ・イン・ニューロバイオロジー(Critical Reviews in Neurobiology)、8巻、221頁(1994年)]。

MCHは、主として中枢神経系に存在するMCH受容体を介して多様な薬理作用を惹起する。MCHの受容体としては、1型受容体(MCH-1R、SLC-1)および2型受容体(MCH-2R、SLT)の少なくとも2種類の受容体が知られている[ネイチャー(Nature)、400巻、261頁(1999年);ネイチャー(Nature)、400巻、265頁(1999年);バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ(Biochemical and Biophysical Research Communications)、261巻、622頁(1999年);ネイチャー・セル・バイオロジー(Nature Cell Biology)、1巻、267頁(1999年);フェブス・レターズ(FEBS Letters)、457巻、522頁(1999年);バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ(Biochemical and Biophysical Research Communications)、283巻、1013頁(2001年);ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(The Journal of Biological Chemistry)、276巻、20125頁(2001年);プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)、98巻、7564頁(2001年);プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of A

merica)、98巻、7576頁(2001年);ザ・ジャーナル・オブ・
バイオロジカル・ケミストリー(The Journal of Biolog-
ical Chemistry)、276巻、34664頁(2001年);モ-
レキュラー・ファーマコロジー(Molecular Pharmacolog-
5 y)、60巻、632頁(2001年)]。

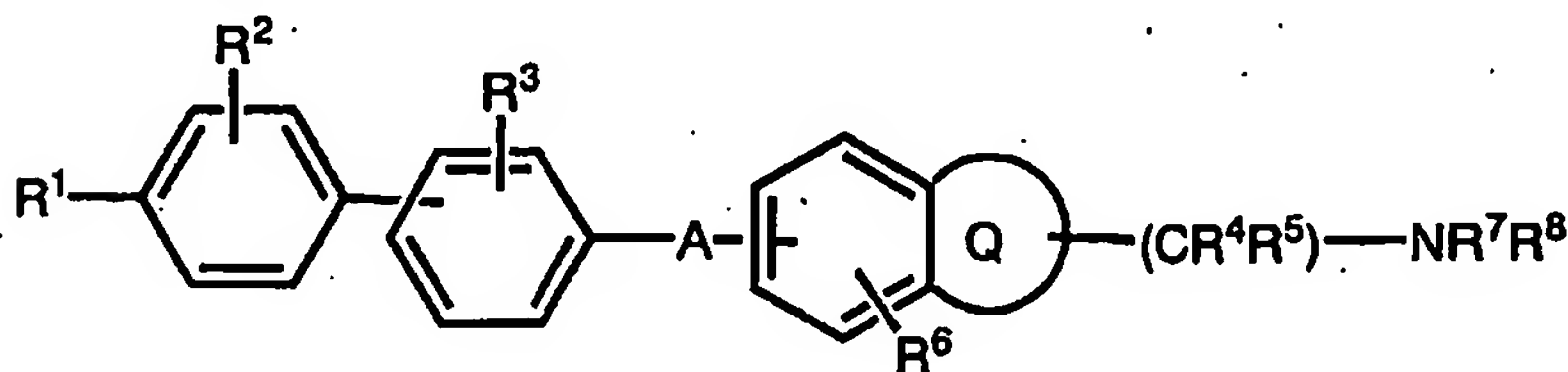
なかでも齧歯類に観察される薬理作用は、主としてMCH-1Rを介して惹起
される[ゲノミクス(Genomics)、79巻、785頁(2002年)]。
MCH-1Rの遺伝子欠損マウスにMCHを慢性投与しても過食及び肥満が観察
されないことから、MCHによるエネルギー代謝制御はMCH-1Rを介して惹
10 起されることが知られている。さらに、MCH-1Rの欠損は、マウスの活動量
を亢進することが知られており[プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・
アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ
・アメリカ(Proceedings of the National Ac-
ademy of Sciences of the United Stat-
15 es of America)、99巻、3240頁(2002年)]、行動異
常を伴う中枢性疾患、例えば注意欠陥・多動性障害、統合失調症うつ病等のへの
関与も強く示唆される[モレキュラー・メディシン・トゥデイ(Molecul-
ar Medicine Today)、6巻、43頁(2000年);トレン
ツ・イン・ニューロサイエンス(Trends in Neuroscienc-
20 e)、24巻、527頁(2001年)]。

また、尋常性白斑患者の血清中にMCH-1Rに対する自己抗体が存在するこ
とが報告されている[ザ・ジャーナル・オブ・クリニカル・インヴェスティゲー-
ション(The Journal of Clinical Invest-
igation)、109巻、923頁(2002年)]。更に、ある種の癌細胞に
25 おけるMCH-1Rの発現が報告されており、また、MCH及びMCH-1Rの
生体内の発現部位からも、癌、睡眠・覚醒、薬物依存症、消化管疾患への関与も
示唆されている[バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミ-
ュニケーションズ(Biochemical and Biophysical
Research Communications)、289巻、44頁(2

001年) ; ニューロエンドクリノロジー (Neuroendocrinology)、61巻、348頁 (1995年)、エンドクリノロジー (Endocrinology)、137巻、561頁 (1996年)、ザ・ジャーナル・オブ・コンパラティブ・ニューロロジー (The Journal of Comparative Neurology) 435巻、26頁、(2001年)]。

MCHの機能は、MCHがMCH受容体に結合することにより発現される。したがってMCHの受容体結合を阻害すれば、MCHの作用発現を阻止することができる。その結果、MCHの受容体結合に拮抗する物質は、MCHが関与する各種疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝、
 10 肝炎、肝硬変等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患、例えば不妊
 15 症、早産、性機能障害等の生殖系疾患、その他、消化管疾患、呼吸器疾患、癌又は皮膚色素沈着等の予防剤又は治療剤として有用である。

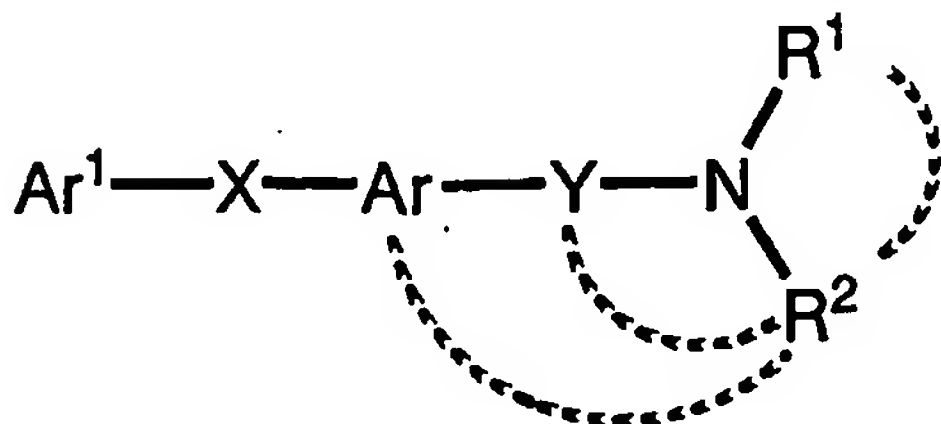
本発明の化合物に類似する化合物としては、例えば、特表平10-500960号には以下の化合物が開示されている。



20 この化合物は、5HT1D-アンタゴニスト活性を有するものであり、インドール骨格、インドリン骨格等を包含するものであるが、イミダゾピリジン骨格は包含せず、又、本発明の化合物とは作用メカニズム及び用途が異なるものである。

一方、従来公知のメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤としては、例えば国際公
 25 報WO01/21577号パンフレット、国際公報WO01/82925号パンフレット等に記載がある。特にWO01/82925号では、下記式の化合物が

メラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤として開示されている。



この引例では、Arとしてイミダゾピリジン環の例示はなく、又、イミダゾピリジン環の特定の部位に特定の置換基を採用した化合物、及びその製造方法について具体的な開示もなく、したがってWO 01/82925号パンフレットを見た当業者であっても本発明のイミダゾピリジン誘導体がメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤として優れた作用を有することについて容易に到達することはできない。

特許文献1：WO 01/21577号、

10 特許文献2：WO 01/82925号、

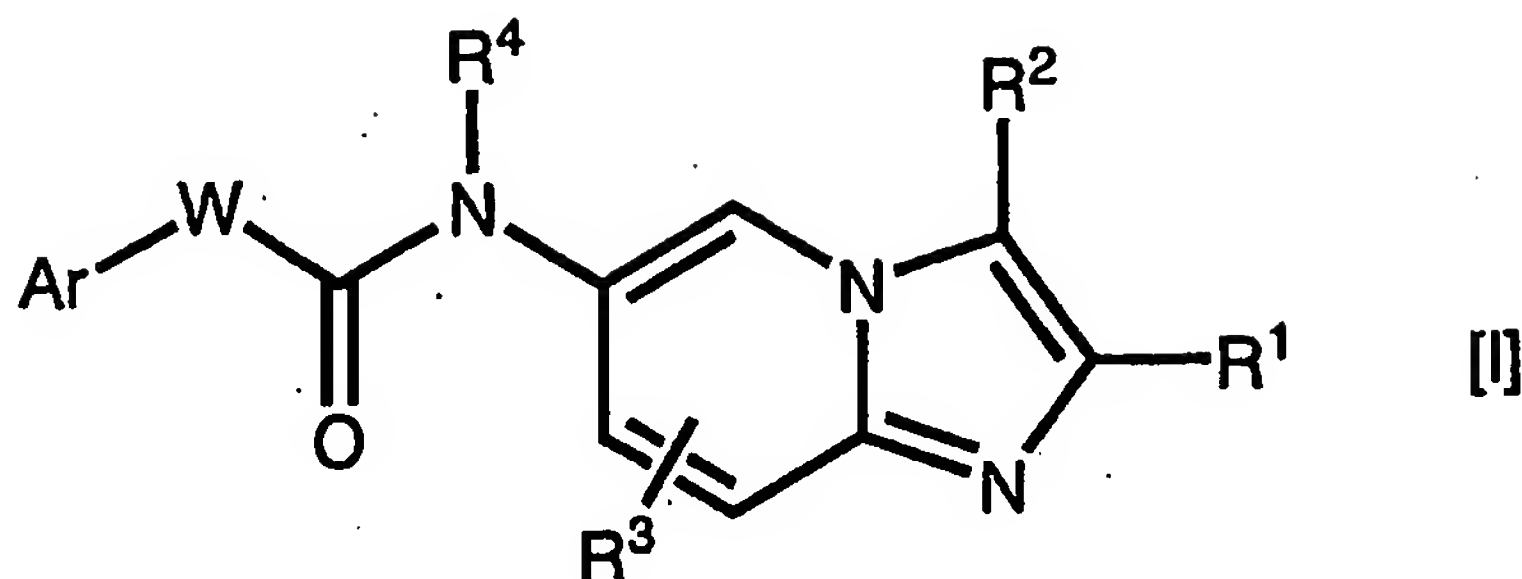
本発明は、MCHがMCH-1Rに結合することに拮抗する作用を有するピペリジン誘導体を提供するとともに、MCH-1Rに関連する疾患である循環器系疾患、神経系疾患、代謝系疾患、生殖系疾患、呼吸器疾患、消化管疾患等の予防剤又は治療剤を提供することを目的とする。

15 発明の開示

本発明者らは、MCH-1RへのMCHの結合を阻害する化合物を開発すべく鋭意検討を行い、イミダゾピリジン骨核の2位、3位及び6位に特定の置換基を有することを特徴とするイミダゾピリジン誘導体が文献未記載の新規物質であり、又、該化合物がMCH-1R拮抗剤として有効であることを見だし、かかる知見に基づいて本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、

(1) 一般式 [I]



[式中、

R^1 及び R^2 は、同一又は異なって、

- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン原子
- 3) C_{1-6} アルキル基、
- 4) C_{3-8} シクロアルキル- C_{0-4} アルキル基、
- 5) C_{1-6} アルキルアミノ基、
- 6) ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、
- 7) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、
- 8) C_{1-6} アルキルカルボニル(C_{1-6} アルキル)アミノ基、及び
- 9) 3～8員のヘテロシクロアルキル- C_{0-4} アルキル基、

よりなる群から選択される置換基を表し、ここで C_{1-6} アルキル部分は、 R^6 で置換されていてもよく、シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキル部分は R^6 で置換されていてもよく、そして R^1 及び R^2 は、同時に水素原子となることはなく、又は

R^1 及び R^2 が一緒になって、 $-(CH_2)_m-$ を形成し、 m は、3～6の整数を表し、ここでメチレン基を構成する1又は2個の水素原子は、 R^6 で置換されていてもよく、

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルオキシ基を表し、

R^4 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を表し、

R^6 は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、フッ素原子若しくは水酸基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、

ジC₁₋₆アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル
 オキシ基、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルオキシカル
 ボニル基、C₁₋₆アルキルオキシカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルオキシカル
 ボニル(C₁₋₆アルキル)アミノ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アル
 5 キルカルボニルオキシ基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキ
 ルカルボニル(C₁₋₆アルキル)アミノ基、カルバモイル基、モノC₁₋₆アルキ
 ルカルバモイル基、ジC₁₋₆アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、
 モノC₁₋₆アルキルカルバモイルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルカルバモイルアミ
 ノ基、モノC₁₋₆アルキルカルバモイル(C₁₋₆アルキル)アミノ基、ジC₁₋₆
 10 アルキルカルバモイル(C₁₋₆アルキル)アミノ基、カルバモイルオキシ基、モ
 ノC₁₋₆アルキルカルバモイルオキシ基、ジC₁₋₆アルキルカルバモイルオキシ
 基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、C₁₋₆
 アルキルスルホニル(C₁₋₆アルキル)アミノ基、スルファモイル基、モノC₁₋₆
 6 アルキルスルファモイル基、ジC₁₋₆アルキルスルファモイル基、スルファモ
 15 イルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルスルファモイルアミノ基、ジC₁₋₆アルキル
 スルファモイルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルスルファモイル(C₁₋₆アルキ
 ル)アミノ基、ジC₁₋₆アルキルスルファモイル(C₁₋₆アルキル)アミノ基及
 びピリドン基よりなる群から選択される置換基を表し、

R⁶は、R⁵又はオキシ基を表し、

20 Wは、

- 1) 結合手(単結合)
- 2) 1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族複素環基、
- 3) 1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族炭素環基、
- 4) 主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2～4
- 25 のアルキレン基、又は
- 5) 主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2～4
 のアルケニレン基、を表し、そして上記 2) から 5) の各置換基はR⁶で置換され
 ていてもよく、

Arは、R⁷で置換されていてもよい芳香族炭素環基若しくは芳香族複素環

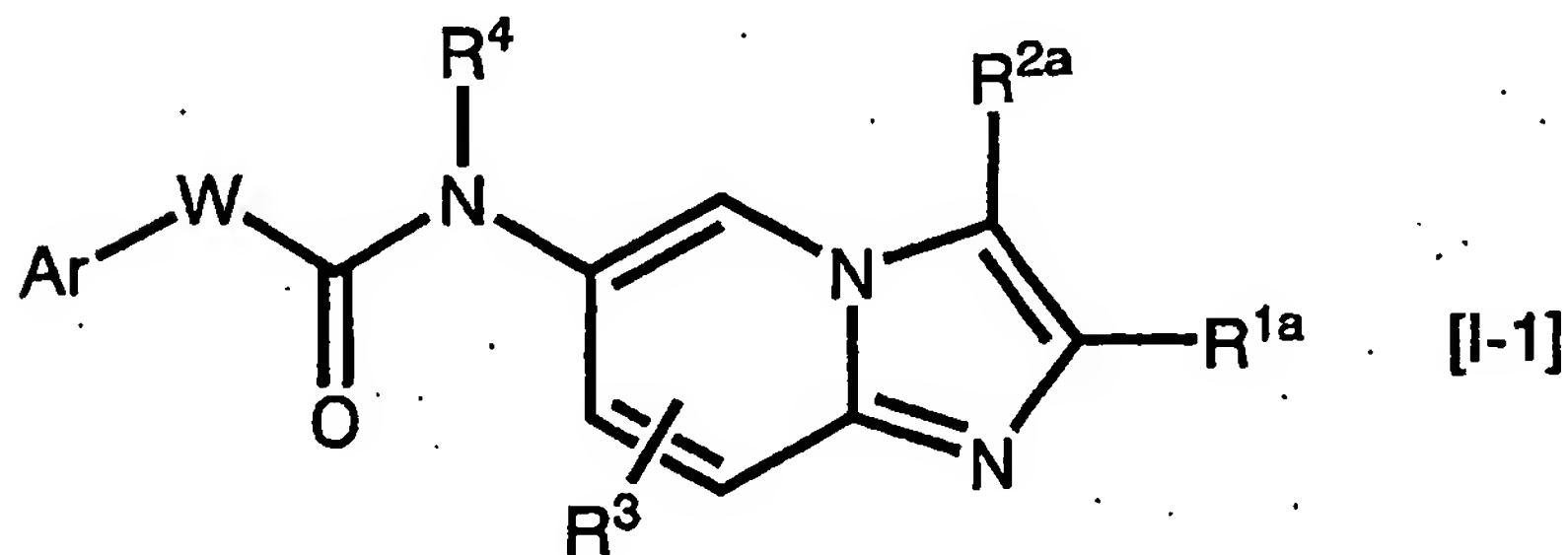
基であって、該芳香族炭素環基若しくは芳香族複素環基は、

- 1) フェニル基、
- 2) ナフチル基、
- 3) ピリジニル基、
- 5 4) プリミジニル基、
- 5) プリダジニル基、
- 6) プラジル基、
- 7) プラゾール基、
- 8) ピロリル基、
- 10 9) イミダゾリル基、
- 10) トリアゾリル基、
- 11) オキサゾリル基、
- 12) イソキサゾリル基、
- 13) オキサジアゾリル基、
- 15 14) チアゾリル基、
- 15) イソチアゾリル基、
- 16) チアジアゾリル基、及び
- 17) テトラゾリル基、よりなる群から選択される置換基を表し、

20 R^7 は、 R^5 と同義である。] で表されるイミダゾピリジン誘導体又はその薬学上許容される塩、に関する。

更に本発明は、

(2) 一般式 [I-1]



[式中、

R^{1a} 及び R^{2a} は、同一又は異なって、

- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン原子
- 3) C_{1-6} アルキル基、
5. 4) C_{3-8} シクロアルキル- C_{0-4} アルキル基、
- 5) C_{1-6} アルキルアミノ基、
- 6) ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、
- 7) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、
- 8) C_{1-6} アルキルカルボニル(C_{1-6} アルキル)アミノ基、及び
- 10 9) 3～8員のヘテロシクロアルキル基、

よりなる群から選択される置換基を表し、ここで C_{1-6} アルキル部分は、 R^{6a} で置換されていてもよく、シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキル部分は R^6 で置換されていてもよく、そして R^{1a} 及び R^{2a} は、同時に水素原子となることはなく、又は

- 15 R^{1a} 及び R^{2a} が一緒になって、 $-(CH_2)_m-$ を形成し、 m は、3～6の整数を表し、ここでメチレン基を構成する1又は2個の水素原子は、 R^6 で置換されていてもよく、

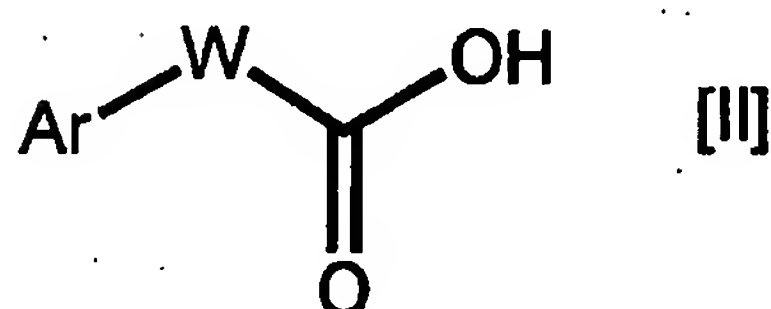
- R^{6a} は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、フッ素原子若しくは水酸基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル
- 20 オキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル(C_{1-6} アルキル)アミノ基、カルバモイル基、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、カルバモイルア
 - 25 ミノ基、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル(C_{1-6} アルキル)アミノ基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル(C_{1-6} アルキル)アミノ基、カルバモイルオキシ基、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイ

ルオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル (C_{1-6} アルキル) アミノ基、スルファモイル基、モノ C_{1-6} アルキルスルファモイル基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル基、スル
 ファモイルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルスルファモイルアミノ基、ジ C_{1-6} ア
 5 ルキルスルファモイルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルスルファモイル (C_{1-6} ア
 ルキル) アミノ基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル (C_{1-6} アルキル) アミノ
 基及びピリドン基よりなる群から選択される置換基を表し、

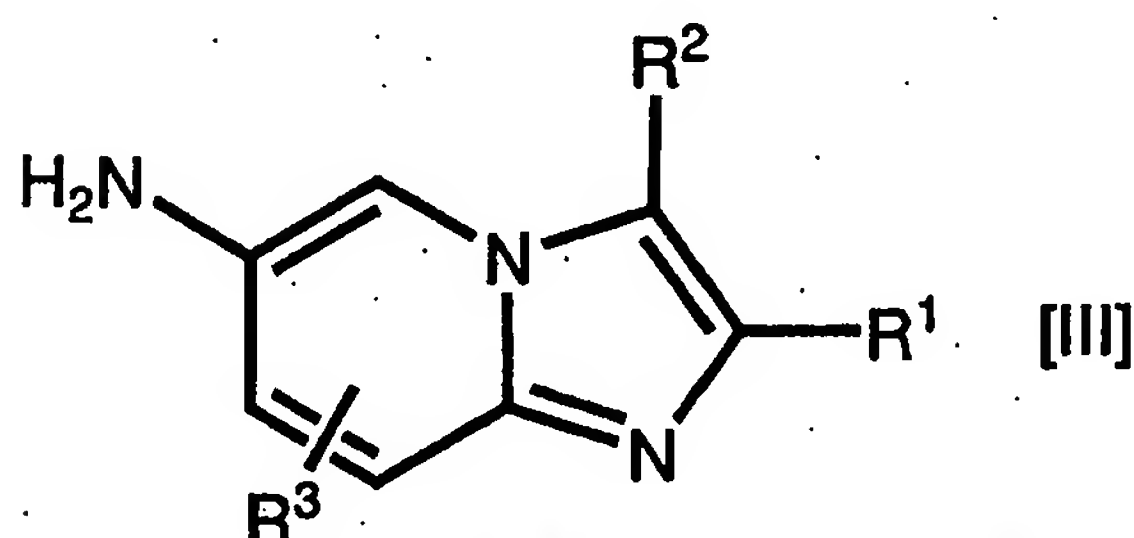
R^3 、 R^4 、 R^6 、W及びArは、(1)に記載のものと同義である。]で表
 されるイミダゾピリジン誘導体又はその薬学上許容される塩、

10 (3) 一般式 [I] で表される化合物の製造方法であって、

1) 一般式 [II]



[式中、Ar及びWは、前記に同じである。]で表される化合物と、一般式 [I
 II]



15

[式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、前記に同じである。]で表される化合物とをアミ
 ド化する工程、

2) R^4 が水素原子ではない場合、前記工程で得られた化合物と一般式 [IV]



20 [式中、 X_1 は、脱離基を表し、 R^4 は、前記に同じである。]で表される化合
 物とを縮合する工程、を包含する方法、

(4) (1)又は(2)に記載の化合物を有効成分とするメラニン凝集ホル
 モン受容体拮抗剤、

(5) (1) 又は (2) に記載の化合物又はその薬学上許容される塩、及び医薬上許容される担体を含有する医薬組成物、

(6) (1) 又は (2) に記載の化合物を有効成分とする肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝、肝炎及び肝硬変に代表される代謝系疾患；狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病及び電解質異常に代表される循環器系疾患；過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症及びアルコール依存症に代表される中枢及び末梢神経系疾患；不妊症、早産及び性機能障害に代表される生殖系疾患；消化管疾患；呼吸器疾患；癌又は皮膚色素沈着の予防剤又は治療剤、に関する。

以下に、本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

15 「C₁₋₆アルキル基」としては、炭素数1～6のアルキル基、即ち炭素数1～6の直鎖状又は炭素数3～6の分岐鎖状のアルキル基を意味し、具体的にはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 20 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基等が挙げられる。

「C₃₋₆シクロアルキル基」としては、炭素数3～6のシクロアルキル基が例示され、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基が挙げられる。

「オキシ基」は、有機化合物中の炭素原子とともにカルボニル基を形成する基

を意味し、例えば、 R^5 の場合、2つの R^5 とそれらが結合する炭素原子とがカルボニル基をなす場合をいう。

「フッ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」には、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキル基の水素原子の一部若しくは全部がフッ素原子で置換されている C_{1-6} アルキル基が包含され、後者のフッ素原子で置換されている C_{1-6} アルキル基として具体的にはフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1, 2-ジフルオロエチル基等が挙げられる。

「水酸基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」には、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキル基の水素原子の一部が水酸基で置換されている C_{1-6} アルキル基が包含され、後者の水酸基で置換されている C_{1-6} アルキル基として具体的にはヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基等が挙げられる。

「フッ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ基」には、酸素原子に C_{1-6} アルキル基又はフッ素原子で置換されている C_{1-6} アルキル基が結合した基が包含され、具体的には C_{1-6} アルキルオキシ基としてメトキシ基、エトキシ基、 n -プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、 n -ブチルオキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、 n -ペンチルオキシ基等が挙げられ、又、フッ素原子で置換されている C_{1-6} アルキルオキシ基としてフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、1, 2-ジフルオロエトキシ基等が挙げられる。

「モノ C_{1-6} アルキルアミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つが C_{1-6} アルキル基と置換した基であり、具体的にはメチルアミノ基、エチルアミノ基、 n -プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、 n -ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基等が挙げられる。

「ジ C_{1-6} アルキルアミノ基」は、アミノ基の2つの水素原子が C_{1-6} アルキル基と置換した基であり、具体的にはジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジ(n -プロピル)アミノ基、メチルプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

「 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル基」は、 C_{1-6} アルキル基の水素原子

の1つがC₁₋₆アルキルオキシ基と置換した基であり、具体的にはメトキシメチル基、エトキシメチル基、n-プロピルオキシメチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基等が挙げられる。

「C₁₋₆アルキルオキシカルボニル基」は、カルボニル基にC₁₋₆アルキルオキシ基が結合した基であり、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロピルオキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、n-ブチルオキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、n-ペンチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

「(C₁₋₆アルキルオキシカルボニル) アミノ基」は、アミノ基にC₁₋₆アルキルオキシカルボニル基が結合した基であり、具体的にはメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、n-プロピルオキシカルボニルアミノ基、イソプロピルオキシカルボニルアミノ基、n-ブトキシカルボニルアミノ基、イソブトキシカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基、n-ペンチルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

「(C₁₋₆アルキルオキシカルボニル) C₁₋₆アルキルアミノ基」は、モノC₁₋₆アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子の代わりにC₁₋₆アルキルオキシカルボニル基が結合した基であり、具体的には(メトキシカルボニル)メチルアミノ基、(エトキシカルボニル)メチルアミノ基、(n-プロピルオキシカルボニル)メチルアミノ基等が挙げられる。

「C₁₋₆アルキルカルボニル基」は、カルボニル基にC₁₋₆アルキル基が結合した基であり、具体的にはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等が挙げられる。

「C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基」は、酸素原子にC₁₋₆アルキルカルボニル基が結合した基であり、具体的にはアセトキシ基、プロピオニルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基等が挙げられる。

「C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つがC₁₋₆アルキルカルボニル基と置換した基であり、具体的にはアセトアミド基、プロピオニルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基等が挙げられる。

「(C₁₋₆アルキルカルボニル) C₁₋₆アルキルアミノ基」は、モノC₁₋₆アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子がC₁₋₆アルキルカルボニル基と置換した基であり、(メチルカルボニル)メチルアミノ基、(エチルカルボニル)メチルアミノ基、(n-プロピルカルボニル)メチルアミノ基等が挙げられる。

5 「モノC₁₋₆アルキルカルバモイル基」は、カルバモイル基の水素原子の1つがC₁₋₆アルキル基と置換した基であり、具体的にはメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、n-プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、n-ブチルカルバモイル基、sec-ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

10 「ジC₁₋₆アルキルカルバモイル基」は、カルバモイル基の2つの水素原子がC₁₋₆アルキル基と置換した基であり、具体的にはジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジ(n-プロピル)カルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

15 「モノC₁₋₆アルキルカルバモイルアミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つがC₁₋₆アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的にはメチルカルバモイルアミノ基、エチルカルバモイルアミノ基、n-プロピルカルバモイルアミノ基、イソプロピルカルバモイルアミノ基、n-ブチルカルバモイルアミノ基、sec-ブチルカルバモイルアミノ基、tert-ブチルカルバモイルアミノ基等が挙げられる。

20 「ジC₁₋₆アルキルカルバモイルアミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つがジC₁₋₆アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的にはジメチルカルバモイルアミノ基、ジエチルカルバモイルアミノ基、ジ(n-プロピル)カルバモイルアミノ基、ジイソプロピルカルバモイルアミノ基、ジ(n-ブチル)カルバモイルアミノ基、ジ(sec-ブチル)カルバモイルアミノ基、ジ(tert-ブチル)カルバモイルアミノ基等が挙げられる。

25 「(モノC₁₋₆アルキルカルバモイル) C₁₋₆アルキルアミノ基」は、モノC₁₋₆アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子がモノC₁₋₆アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的には(モノメチルカルバモイル)メチルアミ

ノ基、(モノエチルカルバモイル)メチルアミノ基、[モノ(n-プロピル)カルバモイル]メチルアミノ基等が挙げられる。

「(ジC₁₋₆アルキルカルバモイル)C₁₋₆アルキルアミノ基」は、モノC₁₋₆アルキルアミノ基」の窒素原子上の水素原子がジC₁₋₆アルキルカルバモイル
5 基と置換した基であり、具体的には(ジメチルカルバモイル)メチルアミノ基、
(ジエチルカルバモイル)メチルアミノ基、[ジ(n-プロピル)カルバモイル]
メチルアミノ基等が挙げられる。

「モノC₁₋₆アルキルカルバモイルオキシ基」は、酸素原子にC₁₋₆アルキルカルバモイル基が結合した基であり、具体的にはメチルカルバモイルオキシ基、
10 エチルカルバモイルオキシ基、n-プロピルカルバモイルオキシ基、イソプロピルカルバモイルオキシ基、n-ブチルカルバモイルオキシ基、sec-ブチルカルバモイルオキシ基、tert-ブチルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

「ジC₁₋₆アルキルカルバモイルオキシ基」は、酸素原子にジC₁₋₆アルキルカルバモイル基が結合した基であり、具体的にはジメチルカルバモイルオキシ基、
15 ジエチルカルバモイルオキシ基、エチルメチルカルバモイルオキシ基、ジ(n-プロピル)カルバモイルオキシ基、メチルプロピルカルバモイルオキシ基、ジイソプロピルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

「C₁₋₆アルキルスルホニル基」は、スルホニル基にC₁₋₆アルキル基が結合した基であり、具体的にはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、n-プロ
20 ピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、n-ブチルスルホニル基、sec-ブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基等が挙げられる。

「C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つがC₁₋₆アルキルスルホニル基と置換した基であり、具体的にはメチルスルホニルアミ
25 ノ基、エチルスルホニルアミノ基、n-プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、n-ブチルスルホニルアミノ基、sec-ブチルスルホニルアミノ基、tert-ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

「C₁₋₆アルキルスルホニル(C₁₋₆アルキル)アミノ基」は、「C₁₋₆アルキルアミノ基」の窒素原子上の水素原子がC₁₋₆アルキルスルホニル基と置換した基であり、具体的にはメチルスルホニル(メチル)アミノ基、エチルスルホニ

ル（メチル）アミノ基、（*n*-プロピル）スルホニル（メチル）アミノ基等が挙げられる。

「モノ C_{1-6} アルキルスルファモイル基」は、スルファモイル基に C_{1-6} アルキル基が結合した基であり、具体的にはモノメチルスルファモイル基、モノエチルスルファモイル基、モノ（*n*-プロピル）スルファモイル基、モノイソプロピル
5 スルファモイル基、モノ（*n*-ブチル）スルファモイル基、モノ（*sec*-ブチル）スルファモイル基、モノ（*tert*-ブチル）スルファモイル基等が挙げられる。

「ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル基」は、スルファモイル基にジ C_{1-6} アルキル基が結合した基であり、具体的にはジメチルスルファモイル基、ジエチルスル
10 ファモイル基、ジ（*n*-プロピル）スルファモイル基、ジイソプロピルスルファモイル基、ジ（*n*-ブチル）スルファモイル基、ジ（*sec*-ブチル）スルファモイル基、ジ（*tert*-ブチル）スルファモイル基等が挙げられる。

「（モノ C_{1-6} アルキルスルファモイル）アミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つがモノ C_{1-6} アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的には
15 （モノメチルスルファモイル）アミノ基、（モノエチルスルファモイル）アミノ基、[モノ（*n*-プロピル）スルファモイル]アミノ基、（モノイソプロピルスルファモイル）アミノ基、[モノ（*n*-ブチル）スルファモイル]アミノ基、[モノ（*sec*-ブチル）スルファモイル]アミノ基、（*tert*-ブチルスルファモイル）アミノ基等が挙げられる。

「（ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル）アミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つがジ C_{1-6} アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的には（ジメチルスルファモイル）アミノ基、（ジエチルスルファモイル）アミノ基、（エチルメチルスルファモイル）アミノ基、[ジ（*n*-プロピル）スルファモイル]
20 アミノ基、（メチルプロピルスルファモイル）アミノ基、（ジイソプロピルスルファモイル）アミノ基等が挙げられる。

「モノ C_{1-6} アルキルスルファモイル（ C_{1-6} アルキル）アミノ基」は、「モノ C_{1-6} アルキルアミノ基」の窒素原子上の水素原子がモノ C_{1-6} アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的にはモノメチルスルファモイル（メチル）アミノ基、モノエチルスルファモイル（メチル）アミノ基、モノ（*n*-プロ

ピル) スルファモイル (メチル) アミノ基等が挙げられる。

「ジC₁₋₆アルキルスルファモイル (C₁₋₆アルキル) アミノ基」は、「モノC₁₋₆アルキルアミノ基」の窒素原子上の水素原子がジC₁₋₆アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的にはジメチルスルファモイル (メチル) アミノ基、ジエチルスルファモイル (メチル) アミノ基、ジ (n-プロピル) スルファモイル (メチル) アミノ基等が挙げられる。

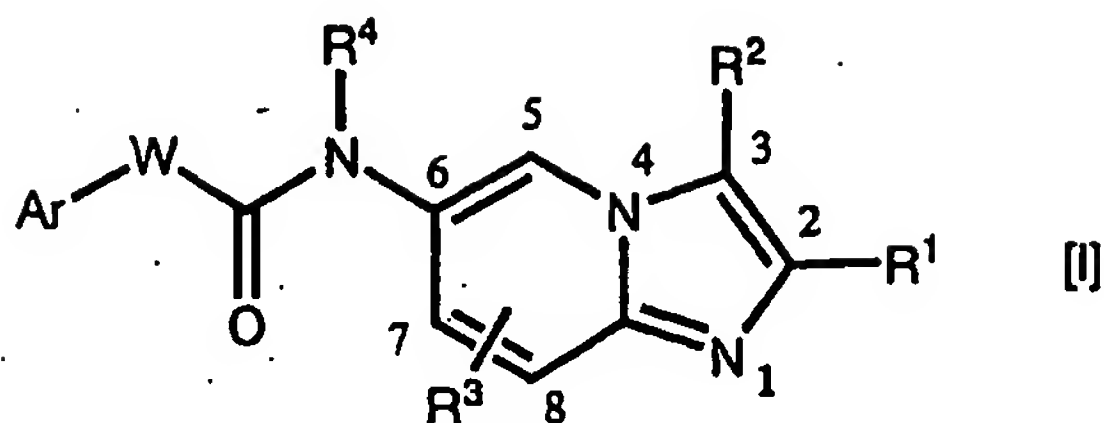
「3~8員のヘテロシクロアルキル基」としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、モルホリニル基、1-チア-4-アゾシクロヘキシル基、2,5-ジアザピシクロ [2. 2. 2] オクタンイル基等が挙げられる。

一般式 [I] で表されるイミダゾピリジン誘導体の「薬学上許容される塩」としては、医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、アミノ基における酸付加塩若しくは含窒素複素環における酸付加塩、又はカルボキシル基を有する場合の当該カルボキシル基における塩基付加塩が例示される。

該酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩、メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

又、該塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。

以下、本発明のイミダゾピリジン誘導体を更に具体的に開示するため、式 [I] において用いられる各種記号につき、具体例を挙げて詳細に説明する。尚、イミダゾピリジン骨格の位置番号を下記のとおりとする。



一般式 [I] で表される化合物

一般式 [I] で表される化合物において R^1 及び R^2 としては、同一又は異なって、

- 5 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン原子、
- 3) C_{1-6} アルキル基、
- 4) C_{3-8} シクロアルキル- C_{0-4} アルキル基、
- 5) C_{1-6} アルキルアミノ基、
- 10 6) ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、
- 7) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、
- 8) C_{1-6} アルキルカルボニル(C_{1-6} アルキル)アミノ基、及び
- 9) 3~8 員のヘテロシクロアルキル- C_{0-4} アルキル基、

よりなる群から選択される置換基を表し、ここで C_{1-6} アルキル部分は、 R^6 で
 15 置換されていてもよく、シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキル部分は R^6 で置換されていてもよい。そして R^1 及び R^2 は、同時に水素原子となることはない。

又は、 R^1 及び R^2 が一緒になって、 $-(CH_2)_m-$ を形成し、 m は、3~6
 20 の整数を表し、メチレン基中の 1 又は 2 個の水素原子は R^6 で置換されていてもよい。

又、一般式 [I-1] において R^{1a} 及び R^{2a} としては、同一又は異なって、

- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン原子
- 3) C_{1-6} アルキル基、
- 25 4) C_{3-8} シクロアルキル- C_{0-4} アルキル基、
- 5) C_{1-6} アルキルアミノ基、

- 6) ジC₁₋₆アルキルアミノ基、
- 7) C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、
- 8) C₁₋₆アルキルカルボニル(C₁₋₆アルキル)アミノ基、及び
- 9) 3～8員のヘテロシクロアルキル基、

5 よりなる群から選択される置換基を表し、ここでC₁₋₆アルキル部分は、R^{5a}で置換されていてもよく、シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキル部分はR⁶で置換されていてもよい。そしてR^{1a}及びR^{2a}は、同時に水素原子となることはない。

又は、R^{1a}及びR^{2a}が一緒になって、-(CH₂)_m-を形成し、mは、3～
10 6の整数を表し、ここでメチレン基を構成する1又は2個の水素原子は、R⁶で置換されていてもよい。

R⁵としては、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、フッ素原子若しくは水酸基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルオキシ基、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルオキシカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル(C₁₋₆アルキル)アミノ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルカルボニル(C₁₋₆アルキル)アミノ基、カルバモイル基、モノC₁₋₆アルキルカルバモイル基、ジC₁₋₆アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルカルバモイルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルカルバモイルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルカルバモイル(C₁₋₆アルキル)アミノ基、ジC₁₋₆アルキルカルバモイル(C₁₋₆アルキル)アミノ基、カルバモイルオキシ基、モノC₁₋₆アルキルカルバモイルオキシ基、ジC₁₋₆アルキルカルバモイルオキシ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニル(C₁₋₆アルキル)アミノ基、スルファモイル基、モノC₁₋₆アルキルスルファモイル基、ジC₁₋₆アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルスルファモイルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルスルファモイルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルスルファモイル(C₁₋₆アルキル)アミノ基、ジC₁₋₆アルキル

スルファモイル (C_{1-6} アルキル) アミノ基、ピリドン基等が例示される。

- 又、 R^{5a} としては、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、フッ素原子若しくは水酸基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル (C_{1-6} アルキル) アミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル (C_{1-6} アルキル) アミノ基、カルバモイル基、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル (C_{1-6} アルキル) アミノ基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル (C_{1-6} アルキル) アミノ基、カルバモイルオキシ基、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル (C_{1-6} アルキル) アミノ基、スルファモイル基、モノ C_{1-6} アルキルスルファモイル基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルスルファモイルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルスルファモイル (C_{1-6} アルキル) アミノ基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル (C_{1-6} アルキル) アミノ基、ピリドン基等が例示される。

R^1 又は R^{1a} が置換してもよい R^5 又は R^{5a} として、好ましくは水酸基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が推奨される。

又、 R^6 としては、 R^5 又はオキソ基が例示され、好ましくは水酸基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、オキソ基等が推奨される。

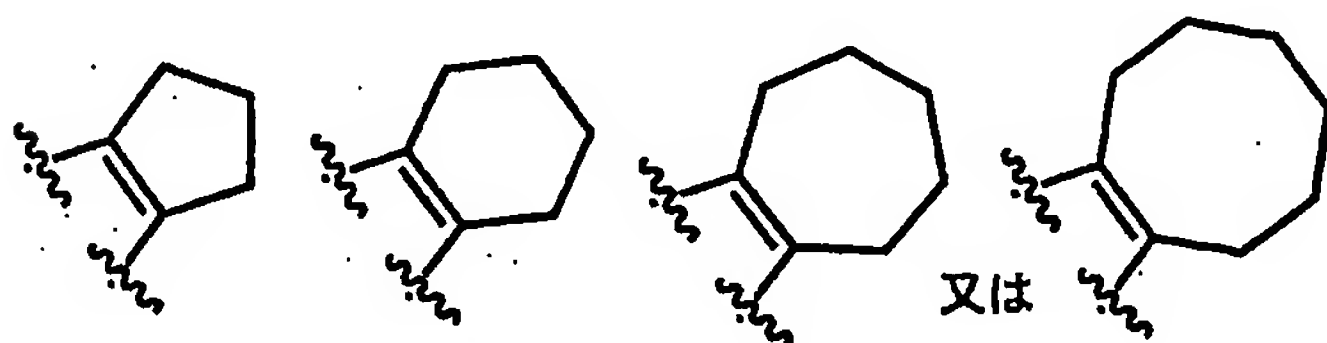
- R^1 、 R^2 、 R^{1a} 又は R^{2a} において、3～8員のヘテロアルキル- C_{0-4} アルキル又は3～8員のヘテロシクロアルキル基におけるヘテロアルキル部分としては、テトラヒドロフランル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル又はピペリジニルが例示される。

R^1 (又は R^{1a}) として好ましくは、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキ

ル- C_{0-4} アルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル(C_{1-6} アルキル)アミノ基等が例示され、ここでアルキル部分の任意の水素原子は R^5 (又は R^{5a}) で置換されていてもよく、又、シクロアルキル部分の任意の水素原子は R^6 で置換されていてもよく、具体的な R^5 (又は R^{5a})としては、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 t -ブチル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-メチル-1-ヒドロキシエチル基、シクロプロピル基、 N -メチルアセトアミノメチル基、2-エトキシカルボニル-2-プロピル基、1H-ピリジン-2-オンイルメチル基、ピロリドン-2-オンイルメチル基、 N -メチル-メチルスルホニルアミノメチル基等が例示され、より好ましくは、メチル基、エチル基、イソプロピル基、 t -ブチル基、ヒドロキシメチル基、1-メチル-1-ヒドロキシエチル基、シクロプロピル基等が推奨される。

R^2 (又は R^{2a}) として好ましくは水素原子、 R^5 (又は R^{5a}) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 R^6 で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基が例示され、具体的には、水素原子、メチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、シクロプロピル基、メトキシメチル基、シアノメチル基等が例示され、より好ましくは水素原子、メチル基、ヒドロキシメチル基等が推奨される。

又、 R^1 と R^2 (又は、 R^{1a} と R^{2a}) とが一緒になって形成される- $(CH_2)_m$ -としては、例えば以下のものが例示される。



R^3 としては、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルオキシ基が例示され、例えば水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 t -ブチル基、メトキシ基、エトキシ基、 n -プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、 n -ブチルオキシ基等が例示され、好ましくは水素原子、メチル基、メトキシ基等が推奨

される。

R⁴としては、水素原子又はC₁₋₆アルキル基を表し、具体的には水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基等が例示され、好ましくは水素原子、メチル基等が推奨される。

5 Wとしては、

1) 結合手(単結合)

2) 1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族複素環基、

3) 1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族炭素環基、

4) 主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2～4

10 のアルキレン基、又は

5) 主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2～4のアルケニレン基、等が例示され、上記2)から5)における各置換基はR⁵で置換されていてもよい。

具体的なWとしては、結合手のほかに

15 1) ピロールジイル基、ピリダジンジイル基、1, 2, 4-トリアジンジイル基、オキサゾールジイル基、イソキサゾールジイル基、1, 2, 4-オキサジアゾールジイル基、1, 3, 4-オキサジアゾールジイル基、1, 2, 4-トリアゾールジイル基、1, 2, 3-トリアゾールジイル基、ピラゾールジイル基、5-メチルピラゾールジイル基、1-メチルピラゾールジイル基、テトラゾール
20 ジイル基、チアゾールジイル基、イソチアゾールジイル基、チアジアゾールジイル基、イミダゾールジイル基、インドールジイル基、ベンゾイミダゾールジイル基、ベンゾオキサゾールジイル基、ベンゾイソオキサゾールジイル基、ベンゾチアゾールジイル基、ベンゾイソチアゾールジイル基、インダゾリンジイル基、プリンジイル基、キノリンジイル基、イソキノリンジイル基、フタラジンジイル
25 基、ナフチリジンジイル基、キノキサリンジイル基、キナゾリンジイル基、シンノリンジイル基、プテリジンジイル基、アジリジンジイル基、ピロリジンジイル基、ピペラジンジイル基、ピペラジン-2-オン-ジイル基、ピペリジンジイル基等、

2) ピリジン-2, 5-ジイル基、ピリミジン-2, 5-ジイル基、ピラジ

ン-2, 5-ジイル基、1, 4-ピペリジンジイル基、1, 2, 4-トリアゾール-1, 3-ジイル基等、

3) 1, 3-フェニレン基、1, 4-フェニレン基、2-フルオロ-1, 4-フェニレン基、2, 6-ナフタレンジイル基、1, 4-シクロヘキシレン基、1, 2-シクロヘキシレン基、1, 2-シクロプロピレン基、1, 3-シクロブチレン基、1, 3-シクロペンチレン基等、

4) 1, 2-ジメチレン基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1, 3-トリメチレン基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1-メチル-1, 2-ジメチレン基 [$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$]、オキシメチレン基 ($-\text{O}-\text{CH}_2-$)、テトラメチレン基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 等、が例示される。

Wとして好ましくは、1, 2-ジメチレン基、1, 4-フェニレン基、2-フルオロ-1, 4-フェニレン基、ピリジン-2, 5-ジイル基、ピリミジン-2, 5-ジイル基、ピラジン-2, 5-ジイル基、1, 4-ピペリジンジイル基、1, 2, 4-トリアゾール-1, 3-ジイル基、1, 4-シクロヘキシレン基、オキシメチレン基等が例示され、より好ましくは1, 2-ジメチレン基、1, 4-フェニレン基、2-フルオロ-1, 4-フェニレン基、ピリジン-2, 5-ジイル基、ピリミジン-2, 5-ジイル基、ピラジン-2, 5-ジイル基、1, 2, 4-トリアゾール-1, 3-ジイル基、1, 4-シクロヘキシレン基等が推奨される。

20 Arとしては、芳香族炭素環基又は芳香族複素環基であって、該芳香族炭素環基若しくは芳香族複素環基は R^7 で置換されていてもよく、該芳香族炭素環基又は芳香族複素環基は、

- 1) フェニル基、
- 2) ナフチル基、
- 25 3) ピリジニル基、
- 4) ピリミジニル基、
- 5) ピリダジニル基、
- 6) ピラジル基、
- 7) ピラゾール基、

- 8) ピロリル基、
9) イミダゾリル基、
10) トリアゾリル基、
11) オキサゾリル基、
5 12) イソキサゾリル基、
13) オキサジアゾリル基、
14) チアゾリル基、
15) イソチアゾリル基、
16) チアジアゾリル基、及び
10 17) テトラゾリル基、よりなる群から選択され、

R^7 は、 R^5 と同義である。

R^7 として具体的には、例えばクロロ基、フルオロ基、メチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、メタンスルホニル基等が例示される。

- 15 具体的なArとしては、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロフェニルメチル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-メタンスルホニルフェニル基、3-フルオ
20 ロ-4-メトキシフェニル基、ナフチル基、ピリジニル基、3-トリフルオロメチルピリジン-6-イル基、2-トリフルオロメチルピリジン-5-イル基、2-フルオロピリジン-5-イル基、3-フルオロピリジン-6-イル基、3-クロロピリジン-6-イル基、2-メトキシピリジン-5-イル基、3-メトキシピリジン-6-イル基、2-ジフルオロメトキシピリジン-5-イル基、3-
25 ジフルオロメトキシピリジン-6-イル基、2-ピラジニル基、2-ピリミジニル基、5-トリフルオロメチルピリミジン-2-イル基、2-トリフルオロメチルピリミジン-5-イル基、3-トリフルオロメチル-6-ピリジニル基、3-ピリダジニル基、ピロール-1-イル基、2-イミダゾリル基、1-イミダゾイル基、トリアゾリル基、3-イソキサゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾ-

ル-2-イル基、5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、
2-チアゾリル基、チアジアゾリル基、テトラゾリル基、2-メチルピリジン-
5-イル基、3-メチルピリジン-6-イル基、2-ジフルオロメチルピリジ
ン-5-イル基、3-ジフルオロメチルピリジン-6-イル基、2-トリフルオ
5 ロメトキシピリジン-5-イル基、3-トリフルオロメトキシピリジン-6-イ
ル基等が例示される。

Arとして好ましくは、ピロール-1-イル基、フェニル基、2-フルオロ
フェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロ
フェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、
10 2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-
トリフルオロメチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-メタンスルホニ
ルフェニル基、ピリジン-2-イル基、3-メチルピリジン-6-イル基、2-
ジフルオロメチルピリジン-5-イル基、3-ジフルオロメチルピリジン-6-
イル基、2-フルオロピリジン-5-イル基、3-フルオロピリジン-6-イル
15 基、3-クロロピリジン-6-イル基、2-メトキシピリジン-5-イル基、
2-メトキシピリジン-6-イル基、3-メトキシピリジン-6-イル基、2-
ジフルオロメトキシピリジン-5-イル基、3-ジフルオロメトキシピリジン-
6-イル基、3-トリフルオロメチルピリジン-6-イル基、2-トリフルオロ
メチルピリジン-5-イル基、2-ピリミジニル基、2-ピラジニル基、3-ピ
20 リダジニル基等が例示され、

より好ましくは3-ジフルオロメトキシピリジン-6-イル基、4-フルオロ
フェニル基、4-クロロフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-
メトキシフェニル基、4-メタンスルホニルフェニル基、ピリジン-2-イル基、
2-フルオロピリジン-5-イル基、3-フルオロピリジン-6-イル基、3-
25 クロロピリジン-6-イル基、2-メトキシピリジン-5-イル基、3-メトキ
シピリジン-6-イル基、3-トリフルオロメチルピリジン-6-イル基、2-
トリフルオロメチルピリジン-5-イル基等が推奨される。

一般式〔I〕で表される化合物として具体的には、以下の表1～3の化合物が
例示される。

表 1.

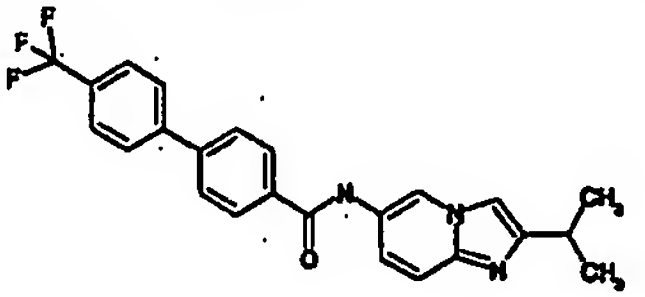
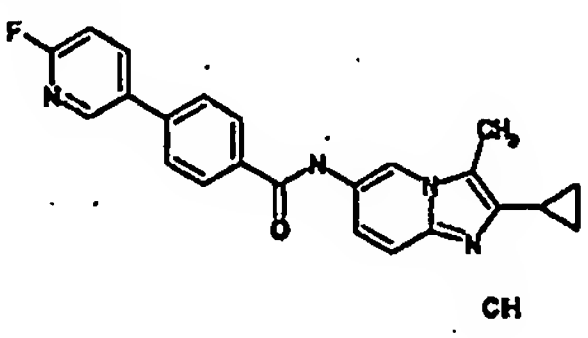
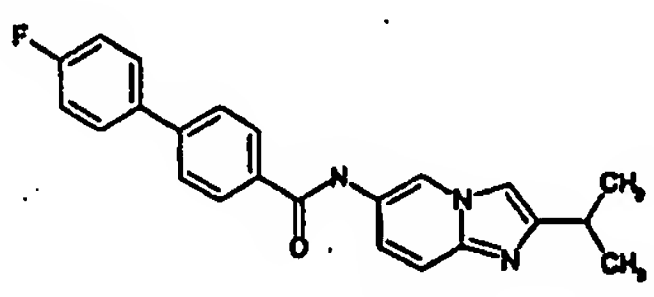
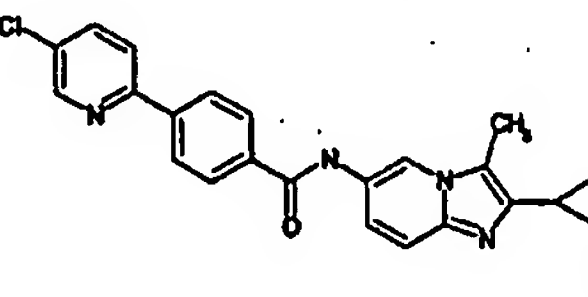
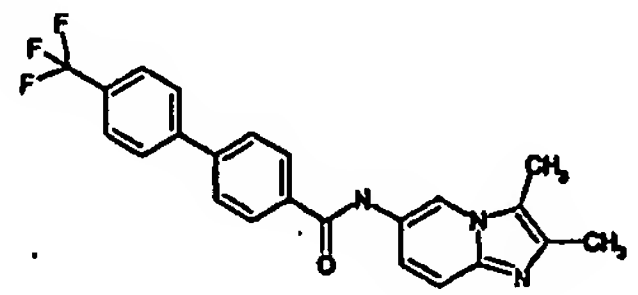
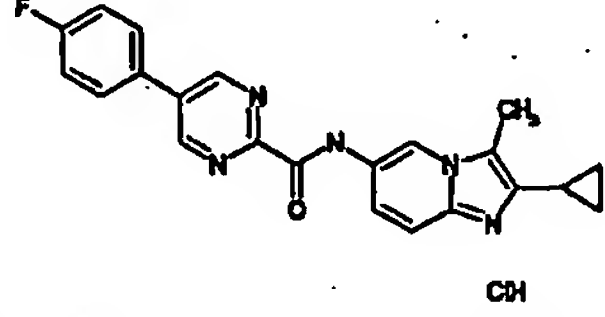
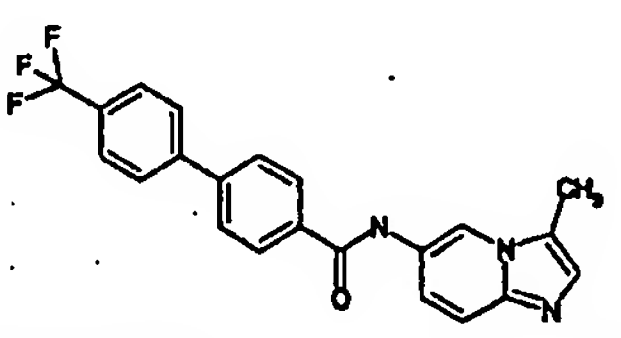
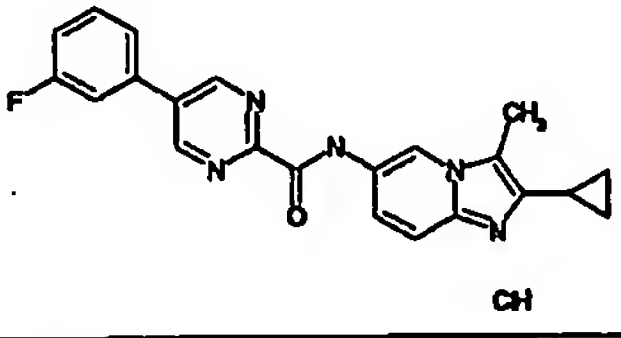
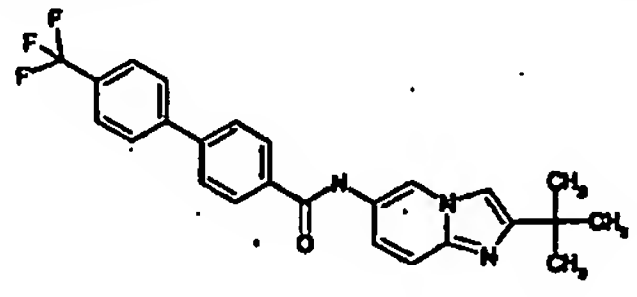
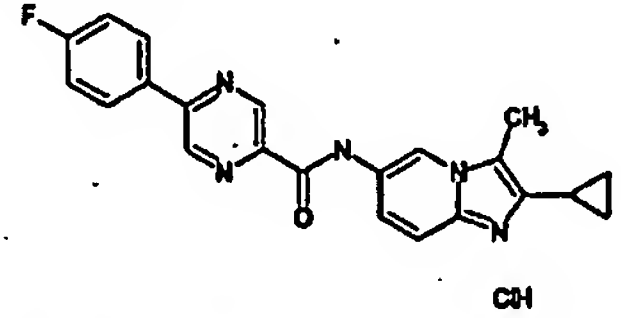
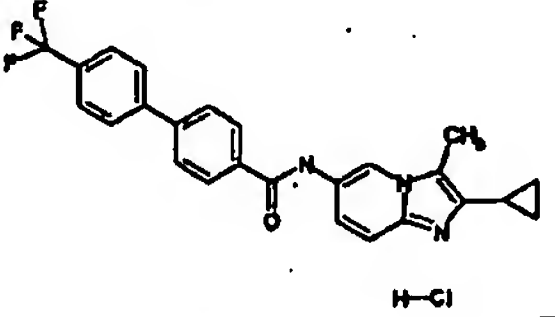
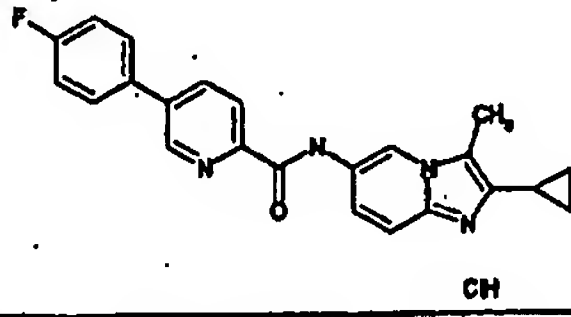
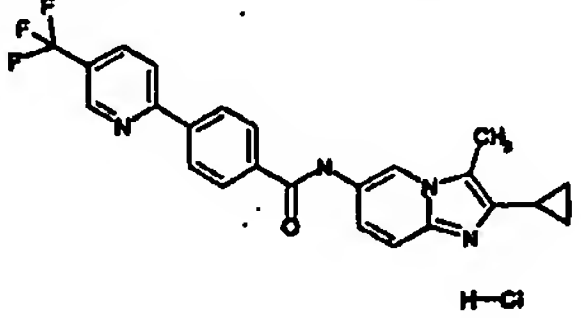
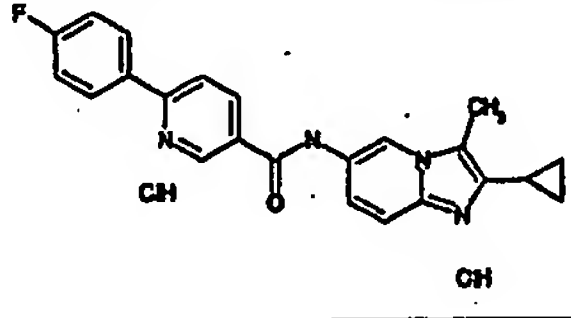
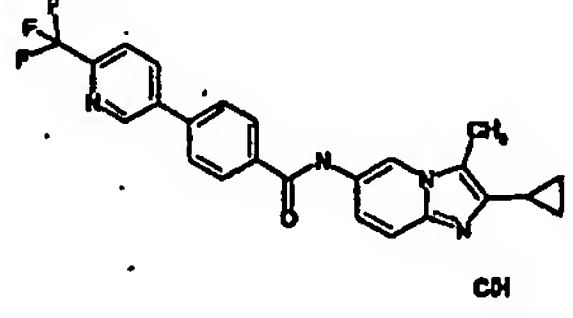
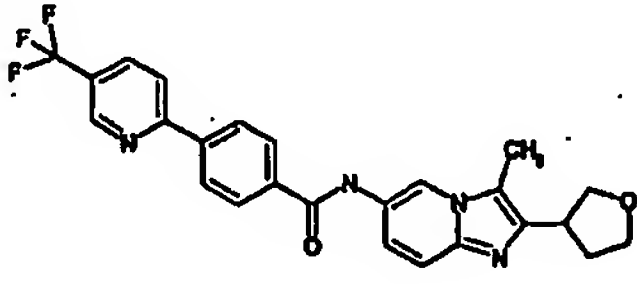
| No | 構造 | No | 構造 |
|----|---|----|---|
| 1 |  | 9 |  CH |
| 2 |  | 10 |  |
| 3 |  | 11 |  CH |
| 4 |  | 12 |  CH |
| 5 |  | 13 |  CH |
| 6 |  H-Cl | 14 |  CH |
| 7 |  H-Cl | 15 |  CH |
| 8 |  CH | 16 |  |

表 2.

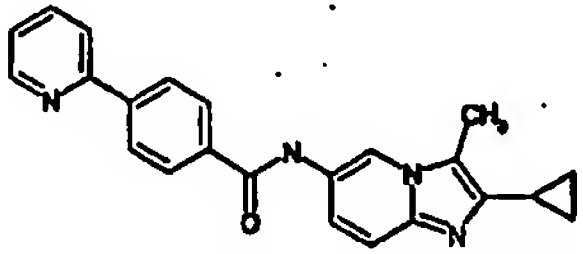
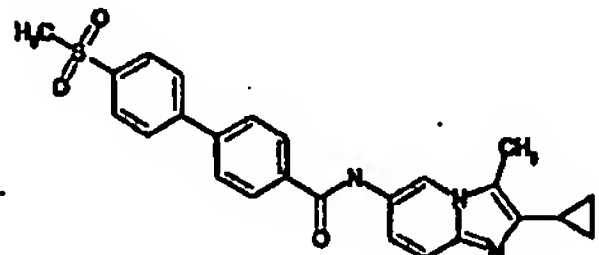
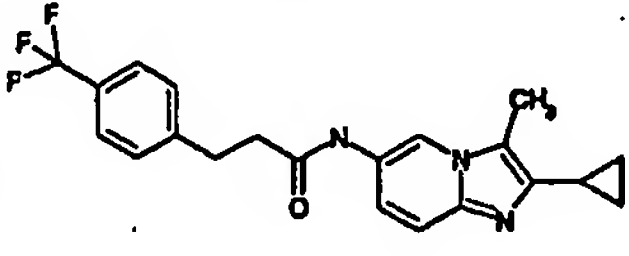
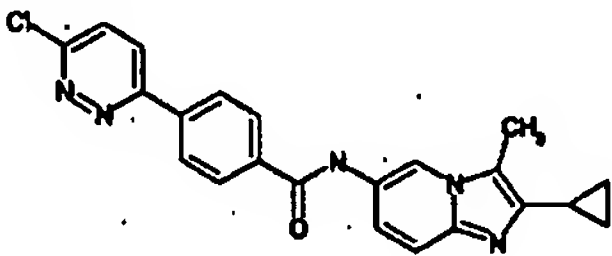
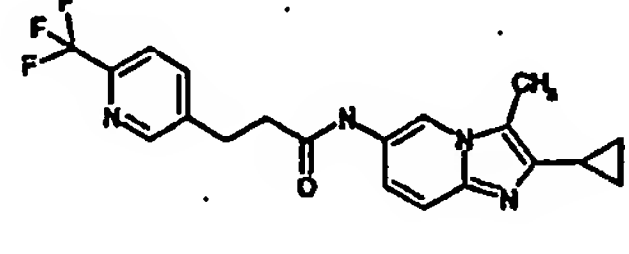
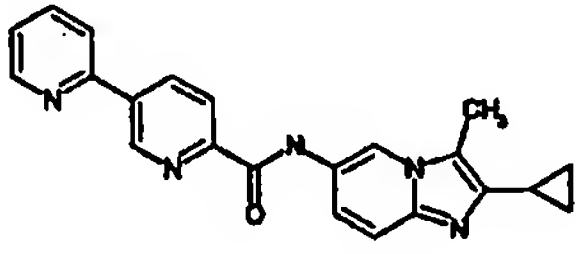
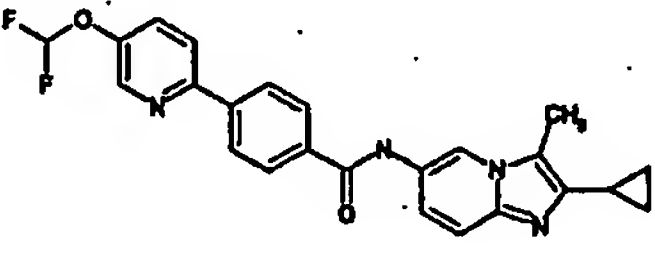
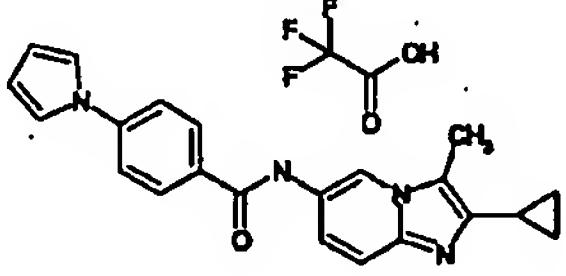
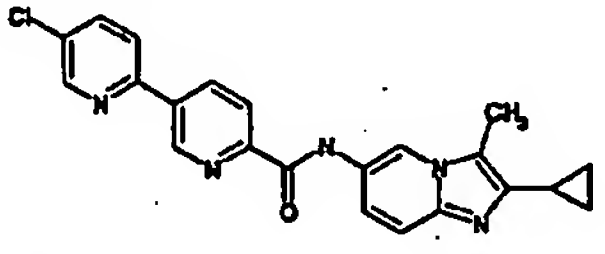
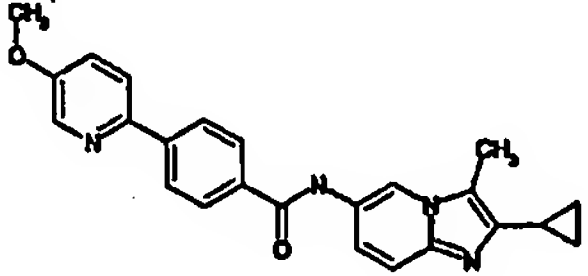
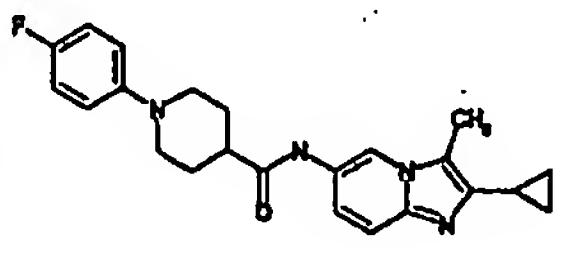
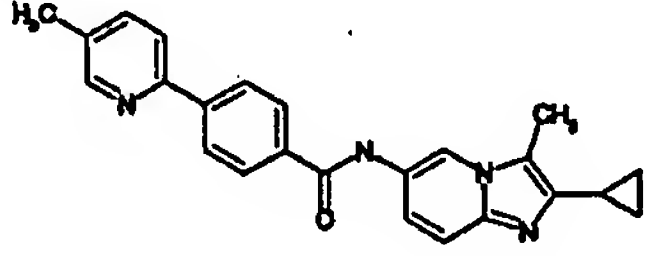
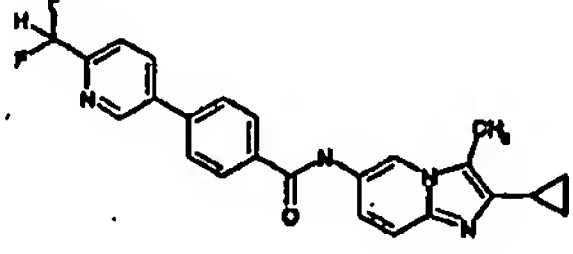
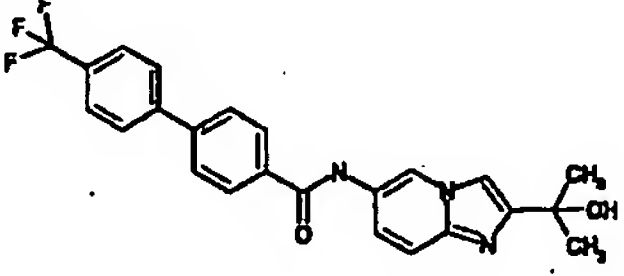
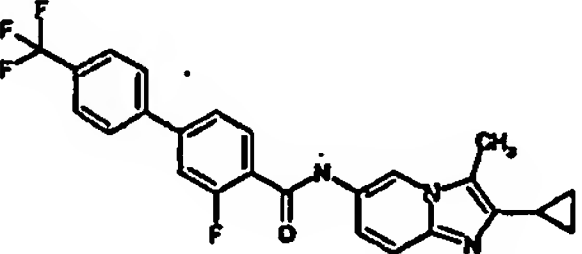
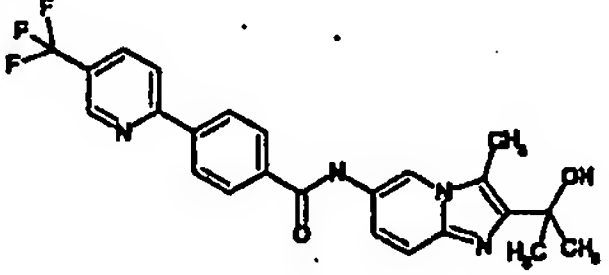
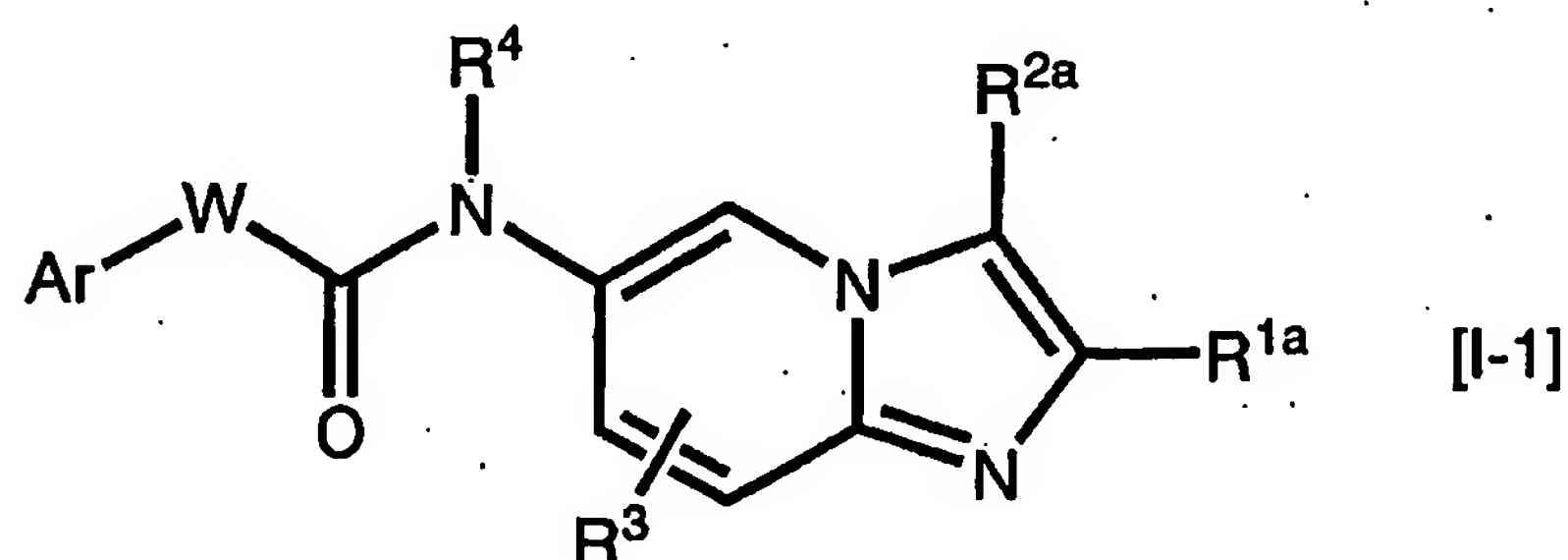
| No | 構造 | No | 構造 |
|----|---|----|---|
| 17 |  | 25 |  |
| 18 |  | 26 |  |
| 19 |  | 27 |  |
| 20 |  | 28 |  |
| 21 |  | 29 |  |
| 22 |  | 30 |  |
| 23 |  | 31 |  |
| 24 |  | 32 |  |

表 3.

| No | 構造 | No | 構造 |
|----|----|----|----|
| 33 | | 38 | |
| 34 | | 39 | |
| 35 | | 40 | |
| 36 | | 41 | |
| 37 | | 42 | |

一般式 [I] で表される化合物の中でも、特に一般式 [I-1]



- 5 [式中、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 W 及び Ar は、前記に同じである。] で表される化合物が推奨され、なかでもN-(2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-

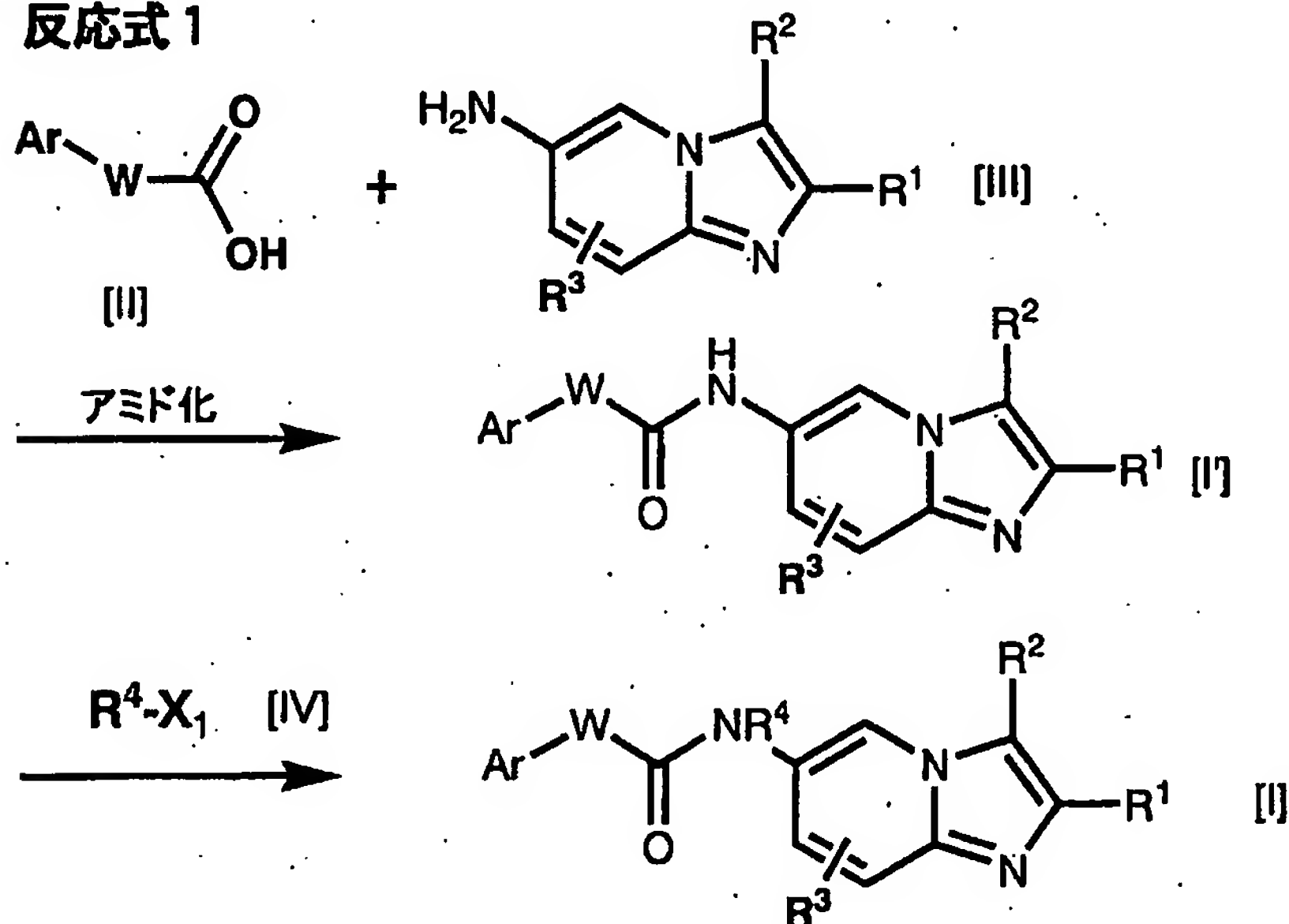
- a] ピリジン-6-イル)-4'-(トリフルオロメチル) [1, 1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド、N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-4-(2-ピリジル)ベンズアミド、
 5 N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-4-(1H-ピロ-1-リル)ベンズアミド等が推奨される。

一般式 [I] で表される化合物の製造方法

一般式 [I] で表される化合物は、例えば以下の製造方法を適宜組み合わせることにより製造可能である。

製造方法 1

反応式 1



10

[式中、X₁は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；p-トル
 エンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基等のアリールスルホニル
 オキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等
 アルカンスルホニルオキシ基の脱離基を表し、R¹、R²、R³、R⁴、W及びA
 15 rは、前記に同じである。]

この方法は、

工程 1-1：一般式 [I I] で表される化合物と一般式 [I I I] で表される化
 合物とを、溶媒中でアミド化することにより一般式 [I'] で表される化合物と
 する工程、及び

工程 1-2 : 必要に応じて一般式 [I'] で表される化合物と一般式 [IV] で表される化合物とを縮合し一般式 [I] で表される化合物とする工程、を包含する。

5 工程 1-1 : アミド化縮合反応は、ペプチド合成法で用いられる従来公知のアミド化方法、例えば「ペプチド合成の基礎と実験」(泉屋信夫他、丸善株式会社、1983年)に記載されている方法により行うことができる。

この反応は、通常不活性溶媒中で行われ、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素; ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(以下、「THF」という)、1,4-ジオキサン(以下、「ジオキサン」という)等のエーテル;
10 テル; アセトニトリル、ジメチルホルムアミド(以下、「DMF」という)、ジメチルスルホキシド(以下、「DMSO」という)、ピリジン等又はその混合溶媒等が例示される。

又、アミド化反応は、縮合剤の存在下に行うことが好ましく、縮合剤としては、例えばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、2-クロロ-1,3-ジメ
15 チル-2-イミダゾリウム クロライド、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(以下、「WSC・HCl」という。)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス-
20 (ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、プロモトリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ジフェニルりん酸アジド、1,1'-カルボニルジイミダゾール、
O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(以下「HATU」という)等が例示
25 される。

縮合剤の使用量としては、通常、一般式 [II] で表される化合物 1 モルに対し 1 モルから過剰モルが例示され、好ましくは 1 モル~1.5 モルが推奨される。

反応温度は、通常、-50℃~100℃が例示され、好ましくは-20℃~50℃が推奨される。

反応時間は、通常、30分～7日間が例示され、好ましくは1時間～24時間が推奨される。

一般式 [I I] で表されるカルボン酸に代えて、該カルボン酸の反応性誘導体と一般式 [I I I] で表される化合物とを反応させることによっても一般式 [I] で表される化合物を製造することもできる。

一般式 [I I] で表されるカルボン酸の反応性誘導体としては、例えば酸ハロゲン化物、混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等が用いられる。これらの反応性誘導体は、前記「ペプチド合成の基礎と実験」(泉屋信夫他、丸善株式会社、1983年)を参照に容易に調製可能である。

10 一般式 [I I] で表される化合物の酸ハロゲン化物は、一般式 [I I] で表される化合物を従来公知の方法に従いハロゲン化剤と反応させることにより得ることができる。ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、三塩化りん、五塩化りん、オキシ塩化りん、三臭化りん、オキサリルクロリド、ホスゲン等が例示される。

15 一般式 [I I] で表される化合物の混合酸無水物は、従来公知の方法に従い、例えばトリエチルアミン等のアミンの存在下、一般式 [I I] で表される化合物とクロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル等のクロロ炭酸アルキル；ピバロイルクロリド等の脂肪族カルボン酸クロリド等とを反応させることにより得ることができる。

20 一般式 [I I] で表される化合物の活性エステルは、一般式 [I I] で表される化合物を従来公知の方法に従い、例えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド等の縮合剤の存在下、例えばN-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(以下、「HOBt」という。)等の
25 のN-ヒドロキシ化合物；4-ニトロフェノール、2, 4-ジニトロフェノール、2, 4, 5-トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノール等のフェノール化合物等と反応させることにより得ることができる。

一般式 [I I] で表される化合物の活性アミドは、一般式 [I I] で表される化合物を従来公知の方法に従い、例えば1当量の1, 1'-カルボニルジイミダ

ゾール又は1, 1'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)等と反応させることにより得ることができる。

一般式[I I]で表される化合物の反応性誘導体の使用量としては、通常、一般式[I I I]で表される化合物1モルに対し0.5モルから過剰モルが例示され、好ましくは1モル～1.5モルが推奨される。

アミド化反応は塩基の非存在下で進行するが、円滑に反応を進行させるため塩基の存在下に行うことが好ましい。

特に酸ハロゲン化物、混合酸無水物を用いる反応においては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等を用いることができる。

塩基の使用量としては、通常、一般式[I I I]で表される化合物1モルに対し1モルから過剰モルが例示され、好ましくは1モル～4モルが推奨され、また該塩基が液体である場合には、該塩基を溶媒兼塩基として用いてもよい。

尚、上記のいずれの反応性誘導体を用いる反応においても、反応促進のための触媒としてジメチルアミノピリジン等の塩基性触媒を使用することが可能である。該触媒の使用量としては、反応性誘導体1モルに対し0.1モル～5モルが例示され、好ましくは0.1モル～0.5モルが推奨される。

反応性誘導体を用いる場合の反応温度としては、通常、-50℃～100℃が例示され、好ましくは-20℃～50℃が推奨される。

反応性誘導体を用いる場合の反応時間としては、通常、5分間～7日間が例示され、好ましくは30分～24時間が推奨される。

工程1-2: R⁴が水素原子以外の場合、一般式[I']で表される化合物は、溶媒中、塩基の存在下一般式[I V]で表される化合物と反応させることにより、一般式[I]で表される化合物とすることができる。具体的には一般式[I']で表される化合物と塩基とを溶媒中、氷冷下10～60分程度攪拌後、得られた反応液に一般式[I V]で表される化合物を加えて1～20時間反応を行う。

溶媒としては、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル; DMF、DMSO等が例示される。

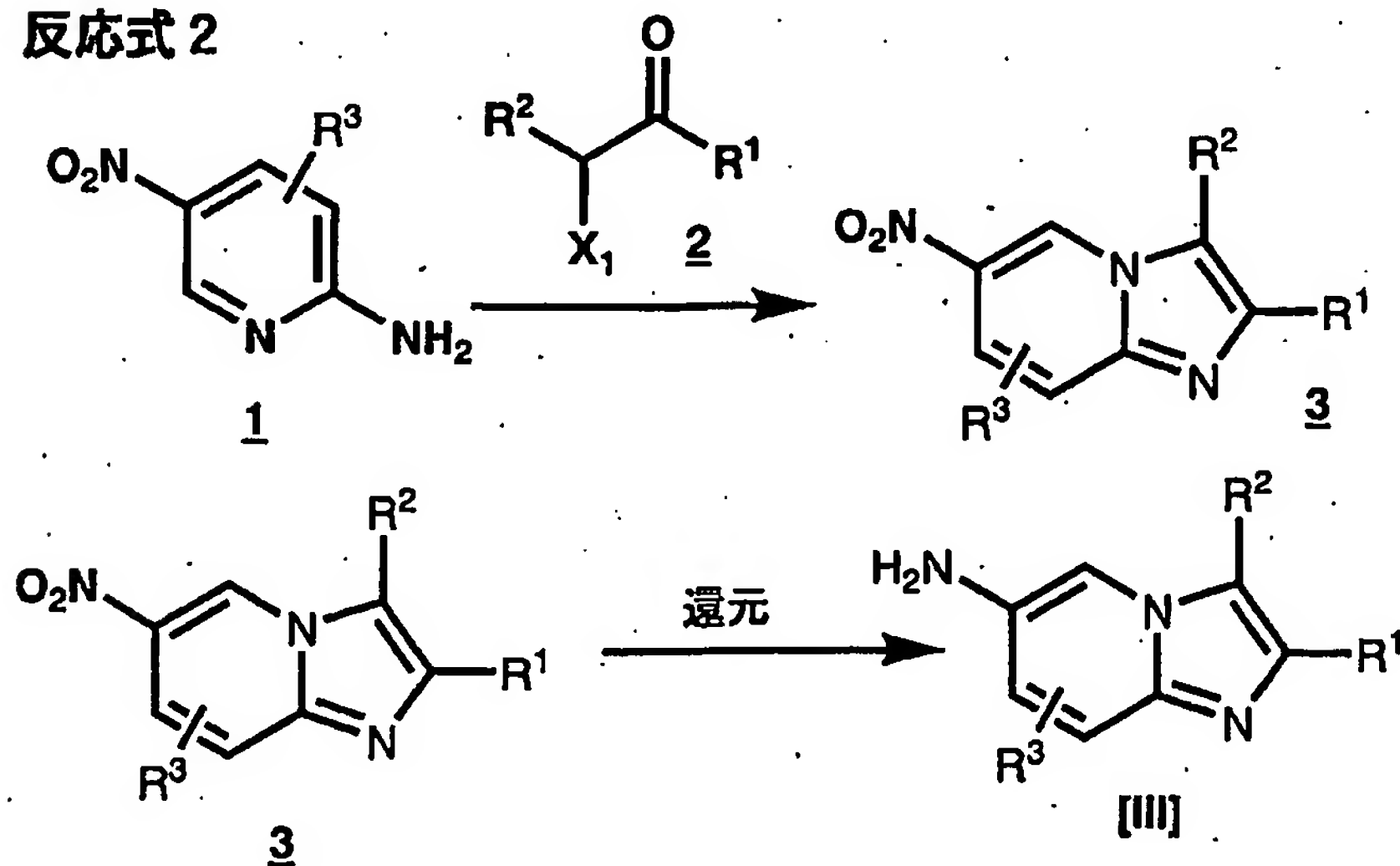
塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム等が例示され、又、一般式 [I V] で表される化合物としては、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、メチル p-トルエンスルホネート等が例示される。

尚、一般式 [I I] で表される化合物は、市場で利用可能な試薬を使用できる
 5 ほか、シンレット (Synlett) 6巻、829頁 (2000年)、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、41巻、1855頁 (1998年)、同、44巻、703頁 (2001年)、ヘテロサイクルス (Heterocycles)、35巻、1551頁 (1994年)、シンセシス (Synthesis)、60
 10 9頁 (1975年)、ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (Journal of Heterocyclic Chemistry)、32巻、1563頁 (1995年) に記載の方法に準じて調製することも可能である。

製造方法 2

15 一般式 [I I I] で表される化合物は、製造方法 2 により調製可能である。

反応式 2



[式中、 X_1 、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、前記に同じである。]

工程 2-1:

化合物 1 と化合物 2 とを、溶媒の存在下又は非存在下、好ましくは存在下、
 20 $0^\circ\text{C} \sim 200^\circ\text{C}$ 、好ましくは $80^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$ にて、10分～48時間、好まし

くは1時間～24時間加熱することにより化合物3を得る。

溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール；ジオキサン、THF、ジエチルエーテル等のエーテル；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素等が例示される。

- 5 化合物2の使用量としては、1モルの化合物1に対し1モル～10モルが例示され、好ましくは1モル～5モルが推奨される。

工程2-2

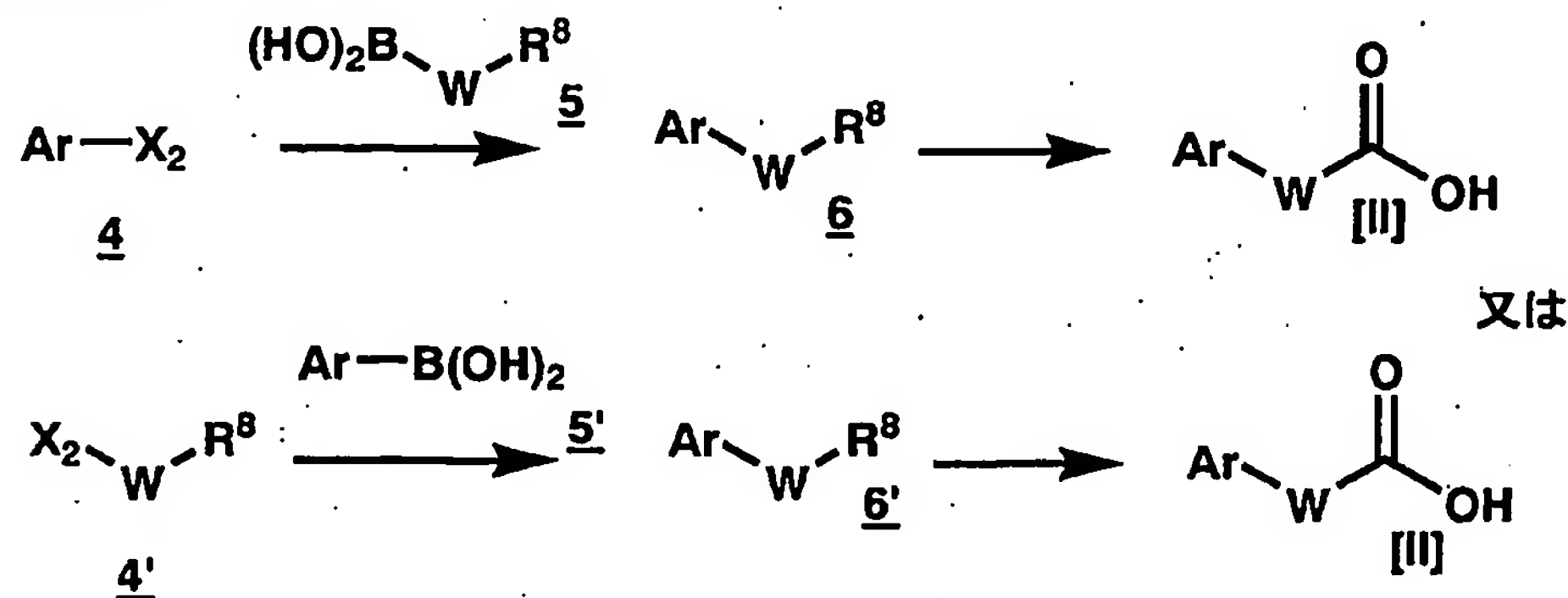
化合物3のニトロ基を還元し一般式 [I I I] で表される化合物を得る。還元方法は、例えばWO 02/40019号に記載の方法を用いることができる。

- 10 尚、化合物1又は化合物2は、市場で利用可能な試薬を用いることが可能であり、又、製造例に記載の方法により調製することも可能である。

製造方法3

製造方法3は、Wが芳香族複素環基であるときの一般式 [I I] で表される化合物の製造方法である。

反応式3



15 [式中、 R^8 は、カルボキシル基、 COOR^9 又はシアノ基を表し、 R^9 は炭素数1～6のアルキル基を表し、 X_2 は、 X_1 と同義であり、Ar及びWは、前記に同じである。]

- 20 即ち、化合物4（又は化合物4'）と化合物5（又は化合物5'）を、溶媒中、パラジウム触媒および塩基存在下で反応させ、一般式 [I I] で表される化合物を製造することができる。この反応（鈴木カップリング）は、例えばTetrahedron、58巻、9633頁（2002年）、Chemical Rev.

iew、95巻、2457項(1995年)に記載の方法を参照できる。

得られた化合物が、エステル基(COOR^9)又はシアノ基を有する場合は、これらの化合物を従来公知の方法により加水分解することにより、一般式[I]で表される化合物とすることができる。

- 5 パラジウム触媒としては、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、酢酸パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム等が挙げられ、塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、リン酸カリウム等が挙げられる。

- 10 溶媒としては、t-ブタノール、エタノール等のアルコール; THF、1, 2-ジメトキシエタン(DME)等のエーテル; ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素又はこれらの混合溶媒が推奨される。

化合物5の使用量としては、1モルの化合物4に対し0.9モル~2.0モルが例示され、好ましくは1.0モル~1.5モルが推奨される。

- 15 パラジウム触媒の使用量としては、1モルの化合物4に対し、0.01モル~0.5モルが例示され、又、塩基の使用量としては、1モルの化合物4に対し、2.0モル~10モルが例示される。

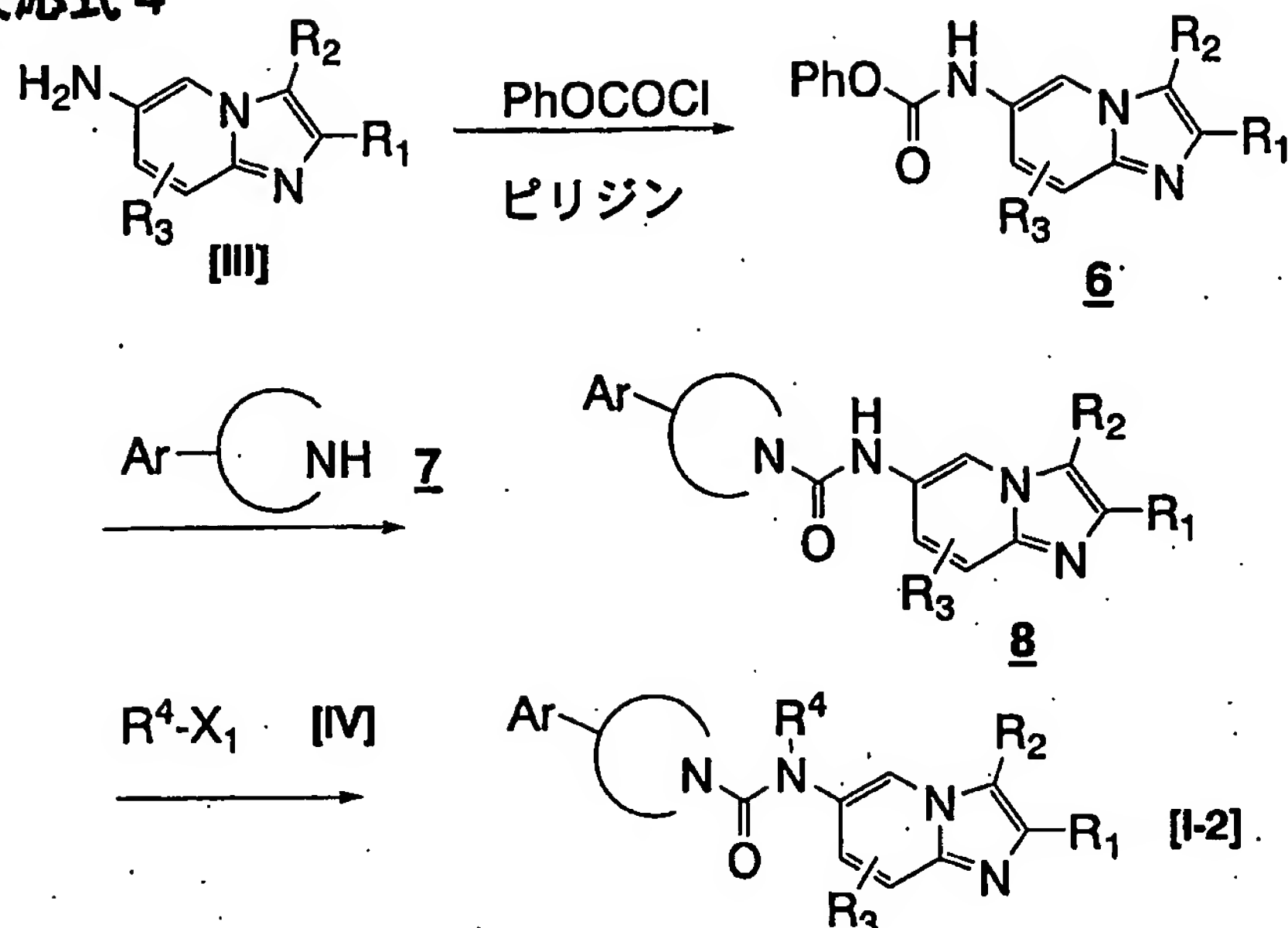
反応温度としては、室温~150℃が例示され、好ましくは70℃~150℃が推奨される。又、反応時間としては、通常1時間~24時間が例示される。

- 20 尚、化合物4又は化合物4'は、市場で利用可能な試薬を使用することが可能であり、一方、化合物5又は化合物5'は、公知の方法[例えばJournal of Chemical Society、3129頁(1953年)、Journal of Organic Chemistry、60巻、7508項、(1995年).]により調製可能である。

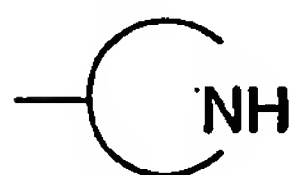
25 製造方法4

この反応は、Wが脂肪族含窒素複素環基である化合物、即ち、一般式[I-2]で表される化合物の製造方法である。

反応式 4



〔式中、Phは、フェニル基を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、Ar及び X_1 は、前記に同じである。〕



5 は、1又は2環性の3～8員環の脂肪族含窒素複素環基を表す。〕

一般式〔III〕で表される化合物をピリジン中でベンゾイル化を行い、化合物6を得る。続いて化合物6と化合物7とをWO 01/14376号に記載の方法に準じて縮合する。得られた化合物8は、必要に応じて工程1-2に準じて一般式〔IV〕で表される化合物と反応させ、一般式〔I-2〕で表される化合物

10 とすることが可能である。

化合物7としては、市場で利用可能な試薬を使用することができるほか、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、43巻、2703頁(2000年)、テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters)、38

15 巻、6359頁(1997年)、同、39巻、617頁(1998年)等に記載の方法に準じて調製することも可能である。

上記製造方法1から4の各反応において、反応物質中に反応に関与しないアミ

ノ基、水酸基、カルボキシル基、オキソ基、カルボニル基等が存在する場合、当該アミノ基、水酸基、カルボキシル基、オキソ基、カルボニル基は、適宜、アミノ基の保護基、水酸基の保護基、カルボキシル基の保護基又はオキソ基若しくはカルボニル基の保護基で保護した後に製造方法1から4の各反応を行い、反応後に当該保護基を除去することができる。

「アミノ基の保護基」としては、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基等の低級アルカノイル基；ベンゾイル基；フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基等が挙げられ、特にアセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等が推奨される。

「水酸基の保護基」としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；メトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；テトラヒドロピラニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；ベンジル基、p-メトキシベンジル基、2,3-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；ホルミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にメチル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が推奨される。

「カルボキシル基の保護基」としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；2,2,2-トリク

ロロエチル基等の低級ハロアルキル基；2-プロペニル基等の低級アルケニル基；ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒド
リル基、トリチル基等のアラルキル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基、
tert-ブチル基、2-プロペニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、ベ
5 ンズヒドリル基等が推奨される。

「オキソ基又はカルボニル基の保護基」としては、エチレンケタール、トリメ
チレンケタール、ジメチルケタール等のアセタール、ケタール等が挙げられる。

又、保護基の除去方法は、保護基の種類及び一般式〔I〕で表される化合物の
安定性等により異なるが、例えば文献記載の方法〔プロテクティブ・グループ
10 ス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups
in Organic Synthesis)、T. W. グリーン (T. W. G
reene) 著、John Wiley & Sons 社 (1981年) 参照]
又はそれに準じる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、即ち、
例えば0.01モル〜大過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等、
15 又は等モル〜大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を
作用させる方法；水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム-炭素触
媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行われる。

上記方法で得られた一般式〔I〕で表される化合物は、従来公知の分離手段に
より容易に単離精製できる。かかる手段としては、例えば溶媒抽出、再結晶、カ
20 ラムクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラ
フィー等が例示できる。

本発明の化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異
性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合があるが、本発
明の化合物はこれら全ての立体異性体、互変異性体及びそれらの混合物をも包含
25 する。

一般式〔I〕で表される化合物の薬理試験

本発明の化合物の医薬としての有用性は、例えば下記の薬理試験例により証明
される。

薬理試験例 1 (MCH結合阻害試験)

ヒトMCH-1RをコードするcDNA配列〔フェブス・レターズ (FEBS Letters)、398巻、253頁(1996年)、バイオミカ・エト・
 ビオフィジカ・アクタ (Biochimica et Biophysica Acta)、1401巻、216頁(1998年)〕を、プラスミドベクターp
 5 EF/mic/cyto (インビトロジェン社製) にクローニングした。得られ
 た発現ベクターをリポフェクトアミン・プラス試薬 (ライフ・テクノロジー社製)
) を用いて宿主細胞CHO-K1 (アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション)
) にトランスフェクトし、MCH-1R発現細胞を得た。

このMCH-1Rを発現させた細胞から調製した膜標品を被検化合物及び50
 10 pMの [125 I] MCH (NEN社製) とともに、アッセイ緩衝液 (10mM
 塩化マグネシウム、2mM エチレンジアミン四酢酸、0.01%バシトラシン
 及び0.2% ウシ血清アルブミンを含む50mM Tris緩衝液、pH7.
 4) 中で25℃、1時間インキュベーションした後、グラスフィルターGF/C
 (ワットマン社製) にて濾過した。グラスフィルターを10mM 塩化マグネシ
 15 ウム、2mM エチレンジアミン四酢酸及び0.04% Tween-20を含
 む50mM Tris緩衝液、pH7.4にて洗浄後、グラスフィルター上の放
 射活性を求めた。非特異的結合は1 μ M ヒトMCH存在下で測定し、特異的 [125 I]
 MCH結合に対する被検化合物の50%阻害濃度 (IC₅₀値) を求めた。
 。その結果を表4に示す。

20 表4.

| 被試験化合物 | IC ₅₀ (nM) |
|--------|-----------------------|
| 実施例 2 | 3.1 |
| 実施例 14 | 2.0 |
| 実施例 17 | 3.3 |
| 実施例 18 | 4.3 |
| 実施例 32 | 9.5 |
| 実施例 36 | 10.5 |

上記のとおり本発明の化合物は、MCH-1Rに対するMCHの結合を強力に
 阻害し、MCH-1R拮抗剤として作用した。

薬理試験例2 (MCHにより誘発される摂食行動に対する拮抗試験)

ケタミン・キシラジン麻酔下 (74および11mg/kg腹腔内単回投与)、

雄性SDラット（9－12週令）の第3脳室に脳定位固定的に慢性ガイドカニューレ（26ゲージ）を挿入、歯科用レジンで固定した。ガイドカニューレの先端の位置はbregmaより後方2.2mm、正中線上、頭蓋表面より深さ8mmとした。2週間の回復期間をおいた後、ラットに高脂肪食を約4時間与えて飽食
5 させた。その後、マイクロシリンジに接続した内針（33ゲージ）をガイドカニューレに挿入し、メラニン凝集ホルモン（MCH、 $5\mu\text{g}/1\mu\text{l}/\text{head}$ 、人工脳脊髄液に溶解）を第3脳室内に投与した。実施例17の化合物（10又は $30\text{mg}/\text{kg}$ ）を、MCH投与の1時間前に0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁して経口投与した。引き続きラットに高脂肪食を与え、MCH投与後2時
10 間の摂餌量を測定した。

図1は、高脂肪食で飽食させたラットに本発明の化合物を経口投与し、その1時間後にMCHを脳室内投与した後、2時間のラットの摂餌量を示した図である。即ち、1) 実施例17の化合物を投与しない場合、2) 実施例17の化合物を
15 $10\text{mg}/\text{kg}$ 投与した場合、3) 実施例17の化合物を $30\text{mg}/\text{kg}$ 投与した場合、の各々について、2時間あたりのラットの摂食量（g）を示す。

図1に示すとおり、本発明の化合物は、第3脳室内に投与したMCHによる摂食量の増加を用量依存的に抑制した。尚、MCH及び本発明の化合物の代わりに人工脳脊髄液（aCSF）のみ投与した場合の摂食量をリファレンスとした。

従って、本発明の化合物は、MCHの受容体結合を阻害することにより、MC
20 Hが関与する各種疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝、肝炎、肝硬変等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、
25 注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患、例えば不妊症、早産、性機能障害等の生殖系疾患、その他、消化管疾患、呼吸器疾患、癌又は皮膚色素沈着等の予防剤又は治療剤として、特に肥満症の予防剤又は治療剤として有用である。

一般式〔I〕で表される化合物を含有する医薬組成物

本発明の化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、その投与に適する形態に製剤化することにより、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝、肝炎、肝硬変等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患、例えば不妊症、早産、性機能障害等の生殖系疾患、その他、消化管疾患、呼吸器疾患、癌又は皮膚色素沈着等の予防剤又は治療剤として、好ましくは肥満症の予防剤又は治療剤として供することができる。

本発明の化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ医薬上許容される担体を加えて各種製剤化の後投与することも可能である。その際の担体としては、製剤分野において従来公知の各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

これらの担体と本発明の化合物との混合物として製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；又は例えばシロップ剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における従来公知の方法に従って調製することができる。尚、液体製剤にあっては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

これらの製剤は、本発明の化合物を医薬組成物全体の1.0～100重量%、好ましくは1.0～60重量%の割合で含有することができ、又、医薬上許容される担体を0～99.0重量%、好ましくは40～99.0重量%含有することができる。これらの製剤は、治療上有効な他の薬剤、例えば糖尿病治療薬、高脂血症治療薬、高血圧治療薬、高肥満薬等の後述する薬剤を含んでいてもよい。

本発明の化合物を上記疾患・疾病の予防剤又は治療剤として使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類及び範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり体重1kgあたり0.001～10mg、好ましくは0.01～2mgを1～数回に分けて投与するのが好ましい。又、症状によっては予防的に投与することも可能である。

コンビネーション療法

本発明の化合物は、高血圧、肥満に関連する高血圧、高血圧関連疾病、心臓肥大、左心室肥大、代謝性疾患、肥満、肥満関連疾病等に有効な薬剤(以下、「併用薬剤」という。)と組み合わせて使用することができる。係る薬剤は、前記疾病の予防又は治療において、同時に、別々に、又は順次に投与することが可能である。本発明の化合物を1又は2以上の併用薬剤と同時に使用する場合、単一の投与形態である医薬組成物とすることができる。しかしながら、コンビネーション療法においては、本発明の化合物を含む組成物と併用薬剤とを、投与対象に対し、異なった包装として、同時に、別々に、または順次に投与してもよい。それらは、時間差をおいて投与してもよい。

併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬剤とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、1) 本発明の化合物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4) 本発明の化合

物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) 本発明の化合物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物；併用用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）等が挙げられる。本発明の化合物と併用用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

本発明で用いられる併用用薬剤としては、例えば「糖尿病治療薬」、「高脂血症治療薬」、「高血圧治療薬」、「抗肥満薬」等が挙げられる。これらの併用用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。

- 10 上記「糖尿病治療薬」としては、例えば 1) グリダゾン類 (glitazones) [例えばシグリダゾン (ciglitazone)、ダルグリダゾン (darglitazone)、エングリダゾン (englitazone)、イサグリダゾン (isaglitazone) (MCC-555) 等]、ピオグリタゾン (pioglitazone)、ロシグリダゾン (rosiglitazone)、トログリタゾン (troglitazone)、BRL49653、CLX-0921、5-BTZD、GW-0207、LG-100641、
- 15 LY-300512 等の PPAR γ アゴニスト；2) メトホルミン (metformin)、ブホルミン (buformin)、フェンホルミン (phenformin) 等のビグアナイド剤；3) プロテインチロシンホスファターゼ-1B 阻害剤；4) アセトヘキサミド、クロルプロバミド、ジアビネス (diabinese)、グリベンクラミド (glibenclamide)、グリピジド (glipizide)、グリブリド (glyburide)、グリメピリド (glimepiride)、
- 20 グリクラジド (gliclazide)、グリペンジド (glipentide)、グリキドン (gliquidone)、グリソラミド (glisolamide)、トラザミド、トルブタミド等のスルホニルウレア；5) レパグリニド (repaglinide)、ナテグリニド (nateglinide) 等のメグリチニド (meglitinides) 類；6) アカルボース (acarbose)、アジボシン (adiposine)、カミグリボース (camiglibose)、エミグリテート (emiglitate)、ミグリトール (miglitol)、ボグリボース (voglibose)、プラジミシン-Q (pradimicin-Q)、サルボスタチン (salbostatin)、CKD-711、MDL-25,673、MDL-73,945、MOR14 等の α -グルコシド
- 25 ヒドロキシラーゼ阻害薬；7) テンダミスタット (tendamistat)、トレスタチン (trestatin)、A13688 等の α -アミラーゼ阻害剤；8) リノグリリド (

linoglriride)、A-4166等のインスリン分泌促進剤; 9) クロモキシル (clomoxir)、エトモキシル (etomoxir) 等の脂肪酸酸化抑制剤; 10) ミダグリゾール (midaglizole)、イサグリドール (isaglidole)、デリグリドール (deriglidole)、イダゾキサラン (idazoxan)、エラロキサラン (earoxan)、フルパ
5 ロキサラン (fluparoxan) 等の A2 アンタゴニスト; 11) ビオタ (biota)、LP-100、ノバラピド、insulin detemir、insulin lispro、insulin glargine、インスリン亜鉛、Lys-Pro-インスリン、GLP-1 (73-7)、GLP1 アミド (7-36) 等のインスリンまたはインスリンミメティックス; 12) JT-501、ファルグリタゾール (farglitazar) 等の非チアゾリジンジオン; 13) MK-0767、CLX-0940、GW-
10 1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90 及び SB219994 等の PPA R α / γ 双アゴニスト等が挙げられる。

上記「高脂血症治療薬」としては、例えば、1) コレステルアミン、コレセヴェレム (colesevelam)、コレステポール (colestipol)、交差デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体、Colestid 登録商標、LoCholest 登録商標、
15 Questran 登録商標等の胆汁酸吸収促進剤; 2) アトルバスタチン (atorvastatin)、イタバスタチン (itavastatin)、フルバスタチン (fluvastatin)、ロバスタチン (lovastatin)、プラバスタチン (pravastatin)、リバスタチン (rivastatin)、ロスバスタチン (rosuvastatin)、シンバスタチン (simvastatin)、ZD-4522 等の HMG-CoA 還元酵素阻害薬; 3) HMG
20 -CoA 合成阻害剤; 4) スナトールエステル、 β -シトステロール、ステロールグルコシド、エゼチミベ (ezetimibe) 等のコレステロール吸収阻害剤; 5) アバシミベ (avasimibe)、エフルシミベ (eflucimibe)、KY-505、SMP-709 等のアシルコエンザイム A コレスステロールアシル転移酵素阻害剤; 6) JTT705、トルセトラピブ (torcetrapib)、CP532632、BAY-63-2149、SC-591、SC-795 等の CET
25 P 阻害剤; 7) スクワレン合成阻害剤、8) プロブコール等の抗酸化剤、9) ベクロフィブラート、ベンザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、エトフィブラート、フェノフィブラート、ジェンカベン (gemcabene)、ジェンフィブロジル (gemfibrozil)、GW-7647、BM-170744、LY-518674、フィブリック酸誘導体 (例えば Atromid 登録商標、Lopid 登録商標、Tricor 登録商標等) 等の P

PAR α アゴニスト；10)GW-4064、SR-103912等のFXRレセプターアンタゴニスト；11)GW3965、T9013137、XTC0-179628等のLXRレセプターアゴニスト；12)ナイアシン等のリポプロテイン合成阻害剤；13)レニン-アンジオテンシン系阻害剤；14)ミクロソーム性トリグリセリド輸送阻害剤；15)BARA1453、SC435、
5 PHA384640、S-435、AZD7706等の胆汁酸再吸収阻害剤；16)GW501516、GW590735等のPPAR δ アゴニスト；17)トリグリセリド合成阻害剤；18)LAB687、CP346086等のMTTP阻害剤；19)低密度リポプロテイン受容体インデューサー；20)スクワレンエポキシゲナーゼ阻害剤；21)血小板凝集阻害剤；22)MK-591等の5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク阻害剤；等が挙げられる。

- 10 上記「高血圧治療薬」としては、例えば 1)クロロチアリドン、クロロチアジド、ジクロロフェナミド、ヒドロフルオロチアジド、インダパミド (indapamide)、ヒドロクロロチアジド等のチアジド系；ブメタニド (bumetanide)、エサクリニック酸 (ethacrynic acid)、フロセミド、トルセミド等のループ系、アミロリド、トリウムテレン等のナトリウム系、スピロノラクトン、エビレノン等の
15 アルドステロンアンタゴニスト系等の利尿剤；2)アセブトロール (acebutolol)、アテノロール、ベタゾロール (betaxolol)、ベバントロール (bevantolol)、ビソプロロール (bisoprolol)、ボピンドロール (bopindolol)、カルテオロール (carteolol)、カルベジロール (carvedilol)、セリプロロール (celiprolol)、エスモロール (esmolol)、インデノロール (indenolol)、メタ
20 プロロール (metoprolol)、ナドロール (nadolol)、ネビボロール (nebivolol)、ペンブトロール (penbutolol)、ピンドロール、プロパノロール、ソタロール、タータトロール (tertatolol)、チリソロール (tilisolol)、チモロール等の β -アドレナリンブロッカー；3)アムロジピン (amlodipine)、アラニジピン (aranidipine)、アゼルニジピン (azelnidipine)、バルニジピン (barnidipine)、ベニジピン (benidipine)、ベプリジル (bepridil)、シナル
25 ジピン (cinaldipine)、クレビジピン (clevidipine)、ジルチアゼム (diltiazem)、エホニジピン (efonidipine)、フェロジピン (felodipine)、ガロパミル (gallopamil)、イスラジピン (isradipine)、ラシジピン (lacidipine)、レミルジピン (lemildipine)、レルカニジピン (lercanidipine)

)、ニカルジピン (nicardipine)、ジフェニピン (nifedipine)、ニルヴァジ
ピン (nilvadipine)、ニモデピン (nimodipine)、シソルジピン (nisoldipine
)、ニトレジピン (nitrendipine)、マニジピン (manidipine)、プラニジピン
(pranidipine)、バラパミル (verapamil) 等のカルシウムチャンネルブロッカ
5 ー; 4) ベナゼプリル、カプトプリル、シラザプリル (cilazapril)、デラプリル
(delapril)、エナラプリル、フォシノプリル (fosinopril)、イミダプリル、
ロシノプリル、モエキシプリル (moexipril)、キナプリル (quinapril)、キナ
プリラット (quinapril)、ラミプリル (ramipril)、ペリンドプリル (perindopril)、ペリンドロプリル (perindopri)、カニプリル (quanipril)、
10 スピラプリル (spirapril)、テノカプリル (tenocapril)、トランドラプリル
(trandolapril)、ゾフェノプリル (zofenopril) 等のアンジオテンシン変換酵
素阻害薬; 5) オマパトリラット (omapatrilat)、カドキサトリル (cadoxatril)、
エカドトリル、フォシドトリル (fosidotril)、サンパトリラット (sapatrilat)、AVE7688、ER4030 等の中性エンドペプチダーゼ阻害剤; 6) テゾ
15 センタン (tezosentan)、A308165、YM62899 等のエンドセリンアンタゴニスト
; 7) ヒドララジン、クロニジン、ミノキシジル、ニコチニルアルコール等の血管
拡張剤; 8) カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、プ
ラトサルタン (prazosartan)、タソサルタン (tasosartan)、テルミサルタン
(telmisartan)、バルサルタン、EXP-3137、FI6828K、RNH6270 等のアンジオテ
20 ンシン II 拮抗薬; 9) ニブラジロール、アロチノロール、アモスラロール等の α
/ β アドレナリンブロッカー; 10) テラゾシン、ウラピジル (urapidil)、プラ
ゾシン、プナゾシン、トリマゾシン、ドキサゾシン、ナフトピジル、インドラミ
ン、WHIP164、XEN010 等の $\alpha 1$ ブロッカー; 11) ロフェキシジン (lofexidine)、
チアメニジン (tiamenidine)、モキシソニジン (moxonidine)、リレメニジン (rilmenidine)、
25 グアノベン (guanobenz) 等の $\alpha 2$ アゴニスト; 12) アルドステ
ロン阻害剤等が挙げられる。

上記「抗肥満薬」としては、例えば 1) パロセチン (paroxetine)、フルオキ
セチン (fluoxetine)、フェンフルラミン (fenfluramine)、フルボキサミン (fluvoxamine)、セルトラリン (sertraline)、イミプラミン等の 5HT (セロト

- ニン)トランスポーター阻害剤; 2)GW320659、デシプラミン、タルスプラム (talsupram)、ノミフェンシン等のノルエピネフリントランスポーター阻害剤;
- 3)リモナバント(Sanofi Synthelabo)、SR-147778(Sanofi Synthelabo)、BAY-65-2520(バイエル)、SLV-319(ソルベイ)、その他 USP5,532,237、USP4,973,587、
- 5 USP5,013,837、USP5,081,122、USP5,112,820、USP5,292,736、USP5,624,941、USP6,028,084、W096/33159、W098/33765、W098/43636、W098/43635、W001/09120、W001/96330、W098/31227、W098/41519、W098/37061、W000/10967、W000/10968、W097/29079、W099/02499、W001/58869、W002/076949、W001/64632、W001/64633、W001/64634、W003/006007、W003/007887 及び EP-658546 に開示化合物等のカン
- 10 ナビノイド1受容体1(CB-1)アンタゴニスト/インバースアゴニスト;
- 4)W001/87355、W002/08250 等を開示化合物等のグレリンアンタゴニスト; 5)チオペラミド、3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロピル N-(ペンテニル)カーボネート、クロベンプロピット(clobenpropit)、ヨードフェンプロピット、イモプロキシフェン、GT2395、A331440、W002/15905 に開示化合物、0-[3-
- 15 (1H-イミダゾ-4-イル)プロパノール]カーバメート、ピペラジン含有H3受容体アンタゴニスト(Lazewska, D. et al., Pharmazie, 56:927-32 (2001)、ベンゾフェノン誘導体(Sasse, A. et al., Arch. Pharm.(Weinheim) 334:45-52 (2001))、置換 N-フェニルカーバメート(Reidemeister, S. et al., Pharmazie, 55:83-6(2000))、プロキシフェン誘導体(Sasse, A. et al., J. Med.
- 20 Chem., 43:3335-43(2000))等のヒスタミン(H3)アンタゴニスト/インバースアゴニスト; 6)T-226296(Takeda)、SNP-7941(Synaptic)、その他 W001/82925、W001/87834、W002/051809、W002/06245、W002/076929、W002/076947、W002/04433、W002/51809、W002/083134、W002/094799、W003/004027 及び特開
- 2001-226269 号に開示の化合物等のMCH-1Rアンタゴニスト; 7)MCH-2
- 25 Rアゴニスト/アンタゴニスト; 8)3-クロロ-5-(1-(6-[2-(5-エチル-4-メチル-チアゾール-2-イル)-エチル]-4-モルホリニル-4-イル-ピリジン-2-イルアミノ)-エチル)フェニル]カルバミン酸イソプロピルエステル、BIBP3226、BIB03304、LY-357897、CP-671906、GI-264879、その他 USP6001836、W096/14307、W001/23387、W099/51600、W001/85690、W001/85098、W001/85173 及び

- W001/89528 に開示化合物等のNPY 1 アンタゴニスト ; 9) 152804、GW-569180A、GW-594884A、GW-587081X、GW-548118X、FR235,208、FR226928、FR240662、FR252384、1229U91、GI-264879A、CGP71683A、LY-377897、LY366377、PD-160170、SR-120562A、SR-120819A、JCF-104、H409/22、その他 USP6,140,354、
- 5 USP6,191,160、USP6,258,837、USP6,313,298、USP6,337,332、USP6,329,395、USP340,683、USP6,326,375、USP6,329,395、USP6,337,332、USP6,335,345、EP-01010691、EP-01044970、W097/19682、W097/20820、W097/20821、W097/20822、W097/20823、W098/27063、W000/107409、W000/185714、W000/185730、W000/64880、W000/68197、W000/69849、W001/09120、W001/14376、W001/85714、
- 10 W01/85730、W001/07409、W001/02379、W001/02379、W001/23388、W001/23389、W001/44201、W001/62737、W001/62738、W001/09120、W002/20488、W002/22592、W002/48152、W002/49648、W002/094789 及び Norman et al., J. Med. Chem. 43:4288-4312 (2000) に開示の化合物等のNPY 5 アンタゴニスト ; 10) ヒト組換えレプチン(PEG-OB, Hoffman La Roche)、組換えメチオニルレプチン(アムゲン)
- 15 等のレプチン ; 11) USP5,552,524、USP5,552,523、USP5,552,522、USP5,521,283、W096/23513、W096/23514、W096/23515、W096/23516、W096/23517、W096/23518、W096/23519 及び W096/23520 に開示化合物等のレプチン誘導体 ; 12) ナルメフェン(Revex 登録商標)、3-メトキシナルトレキソン、ナロキソン、ナルトレキソン、W000/21509 の開示化合物等のオピオイドアンタゴニスト ; 13) SB-334867A、
- 20 その他 W001/96302、W001/68609、W002/51232、W002/51838 及び W003/023561 に開示化合物等のオーレキシントゴニスト ; 14) ボンベシン受容体サブタイプ3 アゴニスト ; 15) AR-R15849、GI-181771、JMV-180、A-71378、A-71623、SR-146131、その他 USP-5739106 に開示化合物等のコレシストキニンA (CCK-A) アゴニスト ; 16) GI-181771 (Glaxo-SmithKline)、SR146131 (Sanofi Synthelabo)、
- 25 ブタピンダイド (butabindide)、PD170,292、PD149164 (ファイザー) 等の CNTF (ciliary neurotrophic factors) ; 17) axokine (Regeneron)、その他 W094/09134、W098/22128、W099/43813 に開示の化合物等の CNTF 誘導体 ; 18) NN703、ヘキサレリン (hexarelin)、MK-0677、SM-130686、CP-424,391、L-692,429、L-163,255、USP6358951、アメリカ特許庁出願番号 2002/049196、同

- 2002/022637、W001/56592、W002/32888 に開示の化合物等の成長ホルモン分泌受容体アゴニスト;19)BVT933、DPCA37215、IK264、PNU22394、WAY161503、R-1065、YM348、その他 USP3,914,250、W002/36596、W002/48124、W002/10169、W001/66548、W002/44152、W002/51844、W002/40456 及び W002/40457 に開示の化合物等のセロトニンレセプター2Cアゴニスト;20)メラノコルチン3受容体アゴニスト;21)CHIR86036(Chiron)、ME-10142、ME-10145(Melacure)、その他 W099/64002、W000/74679、W001/991752、W001/74844、W001/70708、W001/70337、W001/91752、W002/059095、W002/059107、W002/059108、W002/059117、W002/12166、W002/11715、W002/12178、W002/15909、W002/068387、W002/068388、W002/067869、W003/007949 及び W003/009847 に開示の化合物等のメラノコルチン4受容体アゴニスト;22)シブトラミン(Meridia 登録商標/Reductil 登録商標) 及びその塩、その他 USP4,746,680、USP4,806,570、USP5,436,272、アメリカ特許庁出願番号 2002/0006964、W001/27068 及び W001/62341 に開示の誘導体等のモノアミン再吸収阻害剤;23)デキシフェンフルラミン (dexfenfluramine)、フルオレチン (fluoxetine)、その他 USP6,365,633、W001/27060 及び W001/162341 に開示のセロトニン再取り込み阻害剤;24)グルカゴン様ペプチド1 (glucagon-like peptide1)アゴニスト;25)トピラメート (Topiramate) (Topimax 登録商標);26)フィトファーム化合物 57 (phytopharm) (例えば、CP644,673);27)アセチルCoAカルボキシラーゼ2 (ACC2) 阻害剤;28)AD9677/TAK677(大日本製薬/武田薬品)、CL-316,243、SB418790、BRL-37344、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、W427353、トレカドリン (Trecadrine)、ZenecaD7114、SR59119A、その他 USP5705515、USP5451677、W001/74782 及び W002/32897、に開示化合物等のβアドレナリンレセプター3アゴニスト;29)ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1阻害剤;30)ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ2阻害剤;31)カルレニン(Cerulenin)、C75等の脂肪酸合成阻害剤;32)テオフィリン、ペントキシフィレン (pentoxifylline)、ザプリナスト (zaprinast)、シルデナフィル (sildenafil)、アミリノン (amrinone)、ミルリノン(milrinone)、シルスタミド (cilostamide)、ロピプラム (rolipram)、及びシロミラスト (cilomilast)等のホスホジエステラーゼ阻

害剤;32)KB-2611(KaroBioBMS)、その他 W002/15845、特開 2000-256190 に開示の化合物等のサイロイドホルモン β アゴニスト;33)フィタニン酸、4-[(E)-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1-プロペニル]安息香酸(TTNPB)、レチノイック酸 (retinoic acid)、その他 W099/00123 に開示の化合物等のフィタニク酸 (phytanic acid) ;34)オレオイルエストロン、その他 del Mar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9:202-9 (2001)に開示の化合物等のアシルエストロゲン ;35)グルココルチコイドアンタゴニスト ;36)BVT3498、BVT2733、その他 W001/90091、W001/90090、W001/90092 に開示化合物等の 11- β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 型阻害剤;37)ステアリル c o A 脱飽和剤 1 阻害剤 (stearoyl-CoA desaturase-1);38)イソロイシンチアゾリジド (isoleucine thiazolidide)、バリンピロリジド (valine pyrrolidide)、NVP-DPP728、AF237、P93/01、TSL225、TMC-2A/2B/2C、FE999011、P9310/K364、VIP0177、SDZ274-444、その他 W003/004498、W003/004496、EP1258476、W002/083128、W002/062764、W003/000250、W003/002530、W003/002531、W003/002553、W003/002593、W003/000180 及び W003/000181 に開示の化合物等のジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害剤;39)テトラヒドロリプタチン (orlistat/Xenical 登録商標)、TritonWR1339、RHC80267、リプスタチン、テアサポニン (tea saponin)、ジエチルウンベリフェリルホスフェート (diethylumbelliferyl phosphate)、FL-386、WAY-121898、Bay-N-3176、バリラクトン (valilactone)、エステラシン (esteracin)、エベラクトン A (ebelactone. A)、エベラクトン B (ebelactoneB)、RHC80267、その他 W001/77094、USP4,598,089、USP4,452,813、USP5,512,565、USP5,391,571、USP5,602,151、USP4,405,644、USP4,189,438 及び USP4,242,453 に開示の化合物等のリパーゼ阻害剤;39)脂肪酸トランスポーター阻害剤;40)ジカルボキシレートトランスポーター阻害剤;41)グルコーストランスポーター阻害剤;42)ホスフェートトランスポーター阻害剤等が挙げられる。

上記組み合わせ薬剤は、本発明の化合物と上記併用薬剤との 1 種又は 2 種以上を併用することにより得られる。又、上記組み合わせ薬剤は、糖尿病治療薬及び高脂血症治療薬よりなる群から選択される 1 種又は 2 種以上の薬剤と組み合わせ

ることにより、代謝性疾患の予防又は治療に有用である。そして特に高血圧治療薬及び抗肥満薬を含有する組み合わせは、糖尿病治療薬及び／又は高脂血症治療薬を加えることにより、相乗的効果をもって代謝性疾患の予防又は治療に有用である。

5 図面の簡単な説明

高脂肪食で飽食させたラットに本発明の化合物を経口投与し、その1時間後にMCHを脳室内投与した後、2時間のラットの摂餌量を示した図である。

発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明は実施例に限定されるものではない。カラム用シリカゲルとしては、Wakogel™ C-300（和光純薬工業株式会社）を、逆相カラム用シリカゲルとしては、YMC-GEL™ ProC18（株式会社ワイエムシー）を用いた。マススペクトルはQuattro II（マイクロマス社製）を用いて測定した。

製造例1

15 2-イソプロピル-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン臭酸塩

(1) 3-メチル-2-ブタノン（7.2g）のメタノール溶液（70ml）に氷冷下、プロミン（4.3ml）を加え、5～10℃で1時間攪拌した。反応液に水40mlを加え、室温で一昼夜攪拌した。反応液に1N炭酸カリウム水溶液を加えて中和した後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗淨後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮することにより1-ブロモ-3-メチル-2-ブタノン（9.0g）の粗生成物を得た。

(2) 前記(1)で得た化合物（9.0g）、2-アミノ-5-ニトロピリジン（5.5g）のエタノール懸濁溶液（50ml）を90℃で10時間攪拌した。析出した固体を濾過し、エタノールで洗淨することにより表題化合物（4.9

25 g）を白色固体として得た。

¹H-NMR（400MHz, DMSO-d₆, δ ppm）：1.33（6H, d, J=7.2Hz）, 3.20-3.28（1H, m）, 7.95（1H, d, J=9.6Hz）, 8.42（1H, d, J=9.6Hz）, 10.03（1H, s）

製造例 2

6-ニトロ-2-プロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン臭酸塩

3-メチル-2-ブタノンの代わりに2-ペンタノンを用いて製造例1-
(1)と同様の操作を行い、続いて2-アミノ-5-ニトロピリジンを用いて製
5 造例1-(2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得
た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 0.95 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.65-1.80 (2H, m), 2.82 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 10.05 (1H, s)

製造例 3

2-ターシャルブチル-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

1-ブロモピナロン及び2-アミノ-5-ニトロピリジンを用いて、製造例
1-(2)と同様の操作を行った。得られた個体を酢酸エチルに懸濁させ、飽和
15 炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄することにより、表題化合物を黄色固体として
得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1.40 (9H, s), 7.91 (1H, d, $J=10.3\text{ Hz}$), 8.15 (1H, s), 8.29-8.30 (1H, m), 9.94 (1H, s)

20 製造例 4

3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

2-ブロモピロピオンアルデヒド及び2-アミノ-5-ニトロピリジンを用い
て製造例1-(2)と同様の操作を行った。得られた個体を酢酸エチルに懸濁さ
せ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄することにより、表題化合物を黄色固
25 体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl₃, δ ppm) : 2.59 (3H, s), 7.58 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J=10.0\text{ Hz}$), 7.91 (1H, dd, $J=10.0, 2.0\text{ Hz}$), 9.02 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$)

製造例 5

2, 3-ジメチル-6-ニトロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン

3-ブロモ-2-ブタノン及び2-アミノ-5-ニトロピリジンを用いて製造例1-(2)と同様の操作を行った。得られた個体を酢酸エチルに懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下濃縮後、残渣をエタノールで再結晶することにより表題化合物を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 2.47 (3H, s), 2.50 (3H, s), 7.53 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J=9.6, 2.0$ Hz), 8.93 (1H, d, $J=2.0$ Hz)

10 製造例 6

2-シクロプロピル-6-ニトロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン臭酸塩

3-メチル-2-ブタノンの代わりにシクロプロピルメチルケトンを用いて製造例1-(1)と同様の操作を行い、続いて2-アミノ-5-ニトロピリジンを用いて、製造例1-(2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) : 0.94-0.98 (2H, m), 1.10-1.16 (2H, m), 2.20-2.27 (1H, m), 7.85 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 8.28 (1H, dd, $J=9.6, 2.0$ Hz), 9.95 (1H, s)

20 製造例 7

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン

1-シクロプロピル-1-プロパノンを用いて製造例1-(1)と同様の操作を行い、続いて2-アミノ-5-ニトロピリジンを用いて、製造例1-(2)と同様の操作を行った。得られた個体を酢酸エチルに懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製することにより、表題化合物を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.01-1.12 (4H, m), 1.95-2.04 (1H, m), 2.58 (3H, s), 7.49 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J=9.6, 2.0$ Hz)

0 Hz), 8.90 (1 H, d, J=2.0 Hz)

製造例 8

エチル 6-ニトロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボキシレート

ブロモピルビン酸エチル及び2-アミノ-5-ニトロピリジンを用いて製造例

- 5 1-(2)と同様の操作を行った。得られた個体を酢酸エチルに懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄することにより、表題化合物を褐色固体として得た。

1H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.45 (3 H, t, J=7.2 Hz), 4.48 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.77 (1 H, d, J=9.6 Hz), 8.01 (1 H, dd, J=9.6, 2.0 Hz), 8.35 (1 H, s), 9.27 (1 H, d, J=2.0 Hz)

製造例 9

メチル 3-メチル-6-ニトロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボキシレート

- 15 メチル 3-ブロモ-2-オキソブタノエート及び2-アミノ-5-ニトロピリジンを用いて製造例 1-(2)と同様の操作を行った。得られた個体を酢酸エチルに懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=2/1）で精製することにより、表題化合物を黄色結晶として得た。

20 1H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 2.91 (3 H, s), 4.01 (3 H, s), 7.72 (1 H, d, J=9.6 Hz), 7.99 (1 H, dd, J=9.6, 2.0 Hz), 9.06 (1 H, d, J=2.0 Hz)

製造例 10

- 25 3-メチル-6-ニトロ-2-テトラヒドロ-3-フラニルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン

3-メチル-2-ブタノンの代わりに1-テトラヒドロ-3-フラニル-1-プロパノンを用いて製造例 1-(1)と同様の操作を行い、続いて2-アミノ-5-ニトロピリジンを用いて、製造例 1-(2)と同様の操作を行った。得られた個体を酢酸エチルに懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、シリ

カゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製することにより、表題化合物を黄色結晶として得た。

1H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ ppm) : 2.31-2.38 (2H, m), 2.55 (3H, s), 3.60-3.68 (1H, m), 3.91 (1H, t, J=8.0Hz), 3.99 (1H, q, J=8.0Hz), 4.11-4.18 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=9.6Hz), 7.90 (1H, dd, J=9.6, 2.0Hz), 8.95 (1H, d, J=2.0Hz)

製造例11

10 2-ニトロ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール

2-クロロシクロヘキサノン及び2-アミノ-5-ニトロピリジンを用いて製造例1-(2)と同様の操作を行った。得られた個体を酢酸エチルに懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製することにより、表題化合物を黄色結晶として得た。

1H-NMR (300MHz, DMSO, δ ppm) : 1.75-2.00 (4H, m), 2.65-2.80 (2H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=9.6Hz), 7.86 (1H, dd, J=9.6, 2.1Hz), 9.34 (1H, d, J=2.1Hz)

製造例12

2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-メチル-6-ニトロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) アセトアミド

(1) 2-アミノ-5-ニトロピリジン (4.0g) 及びp-トルエンスルホンクロライド (5.7g) のピリジン懸濁溶液 (40ml) を100℃で一昼夜攪拌した。反応液を水 (200ml) に注ぎ、析出した固体を濾取し、水及びジエチルエーテルで順次洗浄した。固体を減圧下乾燥することにより、4-メチル-N-(5-ニトロ-2-ピリジニル) ベンゼンスルホンアミド (6.7g) を得た。

(2) 前記(1)で得た化合物(3.0g)及び2-ブロモプロピオンアミド(1.9g)のDMF懸濁溶液(20ml)にジイソプロピルエチルアミン(2.2ml)を加え、9.0℃で一昼夜攪拌した。反応液を水(200ml)に注ぎ、析出した固体を濾取し、水、ジエチルエーテルで順次洗浄した。次に、得られた
5 固体をジクロロメタン(60ml)及び無水トリフルオロ酢酸(30ml)混合液に懸濁させ、室温で一昼夜攪拌した。減圧下濃縮後、残渣に酢酸エチルを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、析出した固体をジエチルエーテルで洗浄することにより、表題化合物(2.2g)を褐色結晶として得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 2.61 (3H, s), 7.58 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 8.03 (1H, dd, $J=9.6$, 2.0Hz), 9.05 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 10.56 (1H, br s)

製造例13

15 2,2,2-トリフルオロ-N-メチル-N-(3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドの合成

製造例12で得た化合物(3.0g)のTHF溶液(50ml)に、氷冷下、水素化ナトリウム(60%油状、550mg)を加え30分間攪拌した。反応液にヨウ化メチル(1ml)を加え、同温でさらに3時間攪拌後、反応液を水に注
20 いだ。混合液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製することにより、表題化合物(1.7g)を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) : 2.54 (3H, s), 3.30 (3H, s), 7.74 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 8.01 (1H, dd, $J=9.6$, 2.0Hz), 9.47 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)
25

製造例14

4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

エチレングリコールジメチルエーテル (400 ml) - 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (80 ml) の混合溶液に 4-プロモベンゾトリフルオライド (5.0 g)、4-カルボキシフェニルボロン酸 (3.9 g) 及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (2.5 g) を加え、100℃で一昼夜攪拌した。減圧下濃縮後、残渣を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で抽出し、水層に濃塩酸をゆっくり加えて中和した。析出した固体を濾取し、水、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥することにより表題化合物 (4.2 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 7.70 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.72-7.80 (4H, m), 8.16 (2H, d, $J=8.0$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 265.0 [M-H] -

製造例 15

2-メチル-4'-(トリフルオロメチル) [1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

4-(トリフルオロメチル) フェニルボロン酸及び 4-プロモ-3-メチルベンゼンカルボン酸を用いて製造例 14 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 279 [M-H] -

製造例 16

3-フルオロ-4'-(トリフルオロメチル) [1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

4-(トリフルオロメチル) フェニルボロン酸及び 4-プロモ-2-フルオロベンゼンカルボン酸を用いて製造例 14 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 283 [M-H] -

製造例 17

4'-(メチルスルホニル) [1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

4-カルボキシフェニルボロン酸及び 4-プロモフェニルメチルスルホンを用いて製造例 14 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得

た。

ESI-MS Found: m/z 275 [M-H] -

製造例 18

4-(2-ピリジル) ベンゼンカルボン酸

- 5 4-カルボキシフェニルボロン酸及び2-ブロモピリジンを用いて製造例 14 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 200 [M+H] +

ESI-MS Found: m/z 198 [M-H] -

製造例 19

- 10 4-(5-メチル-2-ピリジル) ベンゼンカルボン酸

4-(メトキシカルボニル) フェニルボロン酸及び2-ブロモ-5-メチルピリジンを用いて製造例 14 と同様の操作を行うことにより、メチル 4-(5-メチル-2-ピリジル) ベンゾエートを得た。これを5N水酸化ナトリウム水溶液で加水分解することにより、表題化合物を白色固体として得た。

- 15 ESI-MS Found: m/z 214 [M+H] +

製造例 20

4-(5-クロロ-2-ピリジル) ベンゼンカルボン酸

- 4-(メトキシカルボニル) フェニルボロン酸及び2, 5-ジクロロピリジンを用いて製造例 14 と同様の操作を行うことにより、メチル 4-(5-クロロ-2-ピリジル) ベンゾエートを得た。これを5N水酸化ナトリウム水溶液で加水分解することにより、表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 234, 236 [M+H] +

製造例 21

4-(5-メトキシ-2-ピリジル) ベンゼンカルボン酸

- 25 4-(メトキシカルボニル) フェニルボロン酸及び2-ブロモ-5-メトキシピリジンを用いて製造例 14 と同様の操作を行うことにより、メチル 4-(5-メトキシ-2-ピリジル) ベンゾエートを得た。これを5N水酸化ナトリウム水溶液で加水分解することにより、表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 230 [M+H] +

製造例 2 2

4- [6- (ジフルオロメチル) - 3-ピリジル] ベンゼンカルボン酸

4-カルボキシフェニルボロン酸及び5-ブロモ-2- (ジフルオロメチル) ピリジンを用いて製造例 1 4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色
5 固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 248 [M-H] -

製造例 2 3

4- [5- (ジフルオロメトキシ) - 2-ピリジル] ベンゼンカルボン酸

4-カルボキシフェニルボロン酸及び2-ブロモ-5- (ジフルオロメトキシ) ピリジンを用いて製造例 1 4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を
10 白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 266 [M+H] +

製造例 2 4

4- [5- (トリフルオロメチル) - 2-ピリジル] ベンゼンカルボン酸

4-カルボキシフェニルボロン酸及び2-ブロモ-5- (トリフルオロメチル) ピリジルを用いて製造例 1 4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を
15 白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 8.08 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.22-8.37 (4H, m), 9.07 (1H, s)
20

ESI-MS Found: m/z 268 [M+H] +

ESI-MS Found: m/z 266 [M-H] -

製造例 2 5

4- [6- (トリフルオロメチル) - 3-ピリジル] ベンゼンカルボン酸

4-カルボキシフェニルボロン酸及び5-ブロモ-2- (トリフルオロメチル) ピリジルを用いて製造例 1 4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を
25 白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 7.93 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.06 (2

H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.41 (1H, dd, $J=8.0, 2.0\text{ Hz}$),
9.13 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 268 [M+H] +

ESI-MS Found: m/z 266 [M-H] -

5 製造例 26

4-(6-フルオロ-3-ピリジル)ベンゼンカルボン酸

4-カルボキシフェニルボロン酸及び5-ブロモ-2-フルオロピリジルを用いて製造例14と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

10 ESI-MS Found: m/z 218 [M+H] +

製造例 27

4-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリミジン]ベンゼンカルボン酸

(1) N-[3-(ジメチルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)-2-プロペニリデン]-N-ジメチルアンモニウムクロライド (1.1 g) 及び4-アミ
15 ジノベンザミド塩酸塩 (1.0 g) のエタノール溶液 (20 ml) に水素化ナトリウム (60%, 油性, 400 mg) を加え、90℃で40分間攪拌した。反応液に水を加えて析出した結晶を濾取し、該結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥後することにより4-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリ
ミジン]ベンズアミド (705 mg) を固体として得た。

20 (2) 前記(1)で得た化合物 (224 mg) を40%硫酸水溶液 (4 ml) -
1, 4-ジオキサン (2 ml) に溶解し、85℃で2日間加熱攪拌した。放冷後、析出した結晶を濾取し、水で洗浄することにより、表題化合物 (205 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 269 [M+H] +

25 ESI-MS Found: m/z 267 [M-H] -

製造例 28

6-(4-フルオロフェニル)ニコチン酸

6-クロロニコチン酸及び4-フルオロフェニルボロン酸を用いて製造例14と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 7.30–7.37 (2H, m), 8.03 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.16–8.22 (2H, m), 8.26 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 9.07 (1H, s)
ESI-MS Found: m/z 218 [M+H]⁺

5 製造例29

5-(4-フルオロフェニル)-2-ピリジンカルボン酸

5-ブロモ-2-ピリジンカルボン酸及び4-フルオロフェニルボロン酸を用いて製造例14と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

10 ESI-MS Found: m/z 218 [M+H]⁺

製造例30

2,3'-ジピリジン-6'-カルボン酸

(1) 2-ヨードピリジン及び6-ブロモ-3-ピリジンボロン酸を用いて製造例14と同様の操作を行うことにより6'-ブロモ-2,3'-ジピリジンを得た。

(2) 前記(1)で得た化合物(330mg)、触媒量の[1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム、トリエチルアミン(0.7ml)をDMF-メタノール混合溶液(DMF/メタノール; 5/1ml)に加え、一酸化炭素雰囲気下、80℃で一昼夜攪拌することにより、メチル-2,3'-ジピリジン-6'-カルボキシレート(160mg)を得た。これを5N水酸化ナトリウム水溶液で加水分解することにより、表題化合物(110mg)を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 201 [M+H]⁺

製造例31

25 5-クロロ-2,3'-ジピリジン-6'-カルボン酸

(1) 2,5-ジクロロピリジン(320mg)及び6-フルオロ-3-ピリジンボロン酸(250mg)を用いて製造例14と同様の操作を行うことにより、5-クロロ-6'-フルオロ-2,3'-ジピリジン(270mg)を得た。

(2) 前記(1)で得た化合物(230mg)及びテトラエチルアンモニウムシ

アニド (230mg) をDMF溶液 (2ml) に加え、80℃で一昼夜攪拌することにより、5-クロロ-2, 3'-ジピリジン-6-カルボニトリル (87mg) を得た。

(3) 前記 (2) で得た化合物 (87mg) を40%硫酸水溶液 (17ml) に溶解し、80℃で一昼夜攪拌することにより、表題化合物 (83mg) を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 235, 237 [M+H]⁺

製造例32

5-(4-フルオロフェニル)-2-ピラジンカルボン酸

(1) 2-アミノ-5-ブロモピラジン (2.7g) 及び4-フルオロフェニルボロン酸 (3.4g) を用いて製造例14と同様の操作を行うことにより、2-アミノ-5-(4-フルオロフェニル)ピラジン (2.6g) を白色固体として得た。

(2) 前記 (1) で得た化合物 (2.6g) 及び亜硝酸イソペンチル (2.8ml) をプロモホルム溶液 (30ml) に加え、100℃で攪拌することにより、2-ブロモ-5-(4-フルオロフェニル)ピラジン (1.8g) を得た。

(3) 前記 (2) で得た化合物 (1.8g)、シアン化ナトリウム (0.4g) 及びシアン化銅 (0.2g) をDMF溶液 (30ml) に加え、150℃で攪拌することにより、5-(4-フルオロフェニル)-2-ピラジンカルボニトリル (1.0g) を得た。

(4) 前記 (3) で得た化合物 (1.0g) を40%硫酸水溶液に加え、80℃で攪拌することにより、表題化合物 (1.0g) を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 219 [M+H]⁺

製造例33

5-フェニルピリミジン-2-カルボン酸

5-ブロモピリミジン-2-カルボン酸及びフェニルボロン酸を用いて製造例14と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色結晶として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7.44-7.62 (3H, m), 7.90 (2H, d, J=8.0Hz), 9.28 (2H,

s)

ESI-MS Found: m/z 201 [M+H] +

ESI-MS Found: m/z 199 [M-H] -

製造例 34

5 5-(4-フルオロフェニル)-2-ピリミジンカルボン酸

5-ブロモピリミジン-2-カルボン酸及び4-フルオロフェニルボロン酸を用いて製造例14と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 219 [M+H] +

10 ESI-MS Found: m/z 217 [M-H] -

製造例 35

5-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-カルボン酸

5-ブロモピリミジン-2-カルボン酸及び6-フルオロ-3-ピリジンボロン酸を用いて製造例14と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

15 ESI-MS Found: m/z 220 [M+H] +

実施例 1

N-(2-イソプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-4'-(トリフルオロメチル)[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

20 (1) 2-イソプロピル-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン臭酸塩(280mg)のメタノール溶液(20ml)に10%パラジウム-炭素(30mg)を加え、反応系中を水素で置換した後、室温で1時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、濾液を減圧下濃縮することにより、6-アミノ-2-イソプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン臭酸塩の粗生成物(250mg)を得た。

25 (2) 前記粗生成物(250mg)をDMF(10ml)に溶解し、4'-(トリフルオロメチル)[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(260mg)、HATU(380mg)及びジイソプロピルエチルアミン(0.6ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝90／1～50／1）で精製することにより、表題化合物（150mg）を白色個体として得た。

1H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.36 (6H, d, J=6.8Hz), 3.03-3.14 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=9.6Hz), 7.35 (1H, s), 7.47 (1H, d, J=9.6Hz), 7.66-7.74 (6H, m), 7.97 (2H, d, J=8.0Hz), 8.03 (1H, brs), 9.20 (1H, s)

実施例2

10 4'-フルオロ-N-(2-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル) [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

2-イソプロピル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン臭酸塩及び4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

15 1H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.37 (6H, d, J=6.8Hz), 3.05-3.15 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=9.6Hz), 7.15 (2H, t, J=8.4Hz), 7.35 (1H, s), 7.49 (1H, d, J=9.6Hz), 7.55-7.60 (2H, m), 7.65 (2H, d, J=8.4Hz), 7.85 (1H, brs), 7.93 (2H, d, J=8.0Hz), 9.20 (1H, s)

実施例3

N-(2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4'-(トリフルオロメチル) [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

25 2,3-ジメチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び4'-(トリフルオロメチル) [1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

1H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ ppm) : 2.43 (6H, s), 6.93 (1H, d, J=9.6Hz), 7.46 (1H, d, J=9.6Hz), 7.66-7.75 (6H, m), 7.95 (1H, brs), 7.98

(2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.95 (1H, s)

実施例4

N-(3-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-4'-(トリフルオロメチル)[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

- 5 3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン及び4'-(トリフルオロメチル)[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 2.51 (3H, s),
7.00 (1H, dd, $J=9.6, 1.6\text{ Hz}$), 7.41 (1H, s), 7.
10 50 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 7.70-7.78 (6H, m), 8.0
1 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.38 (1H, brs), 9.05 (1H,
s)

実施例5

- 15 N-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド[1, 2-a]ベンズイミダゾール-2-イル)-4'-(トリフルオロメチル)[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

2-ニトロ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド[1, 2-a]ベンズイミ
ダゾール及び4'-(トリフルオロメチル)[1, 1'-ビフェニル]-4-カ
ルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固
20 体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) : 1.80-2.0
0 (4H, m), 2.65-2.85 (4H, m), 7.35-7.55 (2H,
m), 7.87 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.95 (2H, d, $J=8.$
4 Hz), 8.01 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.14 (2H, d, $J=$
25 8.4 Hz), 8.82 (1H, s), 10.44 (1H, s)

実施例6

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-4'-(トリフルオロメチル)[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド塩酸塩

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン及び4'-(トリフルオロメチル) [1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行った。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、4 N塩酸-酢酸エチル溶液を加え減圧下濃縮することにより、表題化合物を白色
5 固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1.00-1.07 (2H, m), 1.12-1.18 (2H, m), 2.23-2.33 (1H, m), 2.57 (3H, s), 7.83-7.88 (3H, m), 7.94 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.98 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.18
10 (3H, d, J=8.0 Hz), 9.30 (1H, s), 11.00 (1H, s)

実施例7

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-4-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル] ベンズアミド塩酸
15 塩

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン及び4-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル] ベンゼンカルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行った。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、4 N塩酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧下濃縮することにより、表題化合物を白
20 色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1.00-1.08 (2H, m), 1.10-1.18 (2H, m), 2.22-2.32 (1H, m), 2.56 (3H, s), 7.87 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.19-8.28 (3H, m), 8.32-8.38 (4H, m), 9.08 (1H,
25 s), 9.30 (1H, s), 11.11 (1H, s)

実施例8

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-4-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル] ベンズアミド塩酸
塩

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン及び4-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ベンゼンカルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行った。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、4N塩酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧下濃縮することにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1.00-1.08 (2H, m), 1.12-1.18 (2H, m), 2.23-2.34 (1H, m), 2.57 (3H, s), 7.86 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.01-8.07 (3H, m), 8.18-8.24 (3H, m), 8.46 (1H, dd, J=8.0, 1.6 Hz), 9.18 (1H, s), 9.31 (1H, s), 11.05 (1H, s)

実施例9

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-4-(6-フルオロ-3-ピリジル)ベンズアミド塩酸塩

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン及び4-(6-フルオロ-3-ピリジル)ベンゼンカルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行った。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、4N塩酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧下濃縮することにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1.00-1.07 (2H, m), 1.12-1.18 (2H, m), 2.23-2.34 (1H, m), 2.57 (3H, s), 7.33 (1H, dd, J=9.6, 2.4 Hz), 7.86 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.93 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.14-8.22 (3H, m), 8.35-8.43 (1H, m), 8.66 (1H, s), 9.30 (1H, s), 11.00 (1H, s)

実施例10

4-(5-クロロ-2-ピリジル)-N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)ベンズアミド

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジ

ン及び4-(5-クロロ-2-ピリジル)ベンゼンカルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 0.88-0.90 (4H, m), 2.05-2.06 (1H, m), 2.50 (3H, s), 7.40 (2H, brs), 8.05-8.15 (4H, m), 8.25 (1H, d, J=6.6 Hz), 8.75 (1H, s), 8.88 (1H, s), 10.42 (1H, s)

実施例11

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-2-ピリミジンカルボキサミド塩酸塩
2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び5-(4-フルオロフェニル)-2-ピリミジンカルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行った。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、4N塩酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧下濃縮することにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1.00-1.07 (2H, m), 1.12-1.18 (2H, m), 2.23-2.34 (1H, m), 2.57 (3H, s), 7.40-7.47 (2H, m), 7.86 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.97-8.03 (2H, m), 8.31 (1H, dd, J=9.6, 2.0 Hz), 9.33 (1H, s), 9.37 (2H, s), 11.44 (1H, s)

実施例12

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5-(3-フルオロフェニル)-2-ピリミジンカルボキサミド塩酸塩
2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び5-(3-フルオロフェニル)-2-ピリミジンカルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行った。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、4N塩酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧下濃縮することにより表題化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1.00-1.07 (2H, m), 1.12-1.18 (2H, m), 2.23-2.34 (1H, m), 2.58 (3H, s), 7.35-7.41 (1H, m), 7.60-7.66 (1H, m), 7.80 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.85-7.90 (2H, m), 8.31 (1H, dd, J=9.6, 1.6 Hz), 9.33 (1H, s), 9.42 (2H, s), 11.46 (1H, s)

実施例 13

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-2-ピラジンカルボキサミド塩酸塩

10 2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び5-(4-フルオロフェニル)-2-ピラジンカルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行った。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、4N塩酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧下濃縮することにより表題化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1.00-1.07 (2H, m), 1.12-1.18 (2H, m), 2.23-2.34 (1H, m), 2.57 (3H, s), 7.41 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.43 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.85 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.30-8.38 (3H, m), 9.31 (1H, s), 9.33 (1H, s), 9.37 (1H, s), 11.38 (1H, s)

20 実施例 14

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-2-ピラジンカルボキサミド塩酸塩

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び5-(4-フルオロフェニル)-2-ピラジンカルボン酸を用いて、実施
25 例1と同様の操作を行った。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、4N塩酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧下濃縮することにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1.00-1.07 (2H, m), 1.12-1.18 (2H, m), 2.23-2.34 (1H,

m), 2.57 (3H, s), 7.37 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.40 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.84-7.94 (3H, m), 8.23 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.36 (2H, dd, J=8.0, 2.0 Hz), 9.03 (1H, s), 9.35 (1H, s), 11.36 (1H, s)

5 実施例15

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-6-(4-フルオロフェニル)ニコチンアミド塩酸塩

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン及び6-(4-フルオロフェニル)ニコチン酸を用いて実施例1と同様の操作
10 を行った。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、4N塩酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧下濃縮することにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1.00-1.07 (2H, m), 1.12-1.18 (2H, m), 2.23-2.34 (1H, m), 2.56 (3H, s), 7.34 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.36 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.87 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.16 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.20-8.28 (3H, m), 8.53 (1H, dd, J=8.4, 2.0 Hz), 9.27 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.29 (1H, s), 11.25 (1H, s)

実施例16

20 N-(3-メチル-2-テトラヒドロ-3-フラニルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-4-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]ベンズアミド

3-メチル-6-ニトロ-2-テトラヒドロ-3-フラニルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン及び4-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]ベン
25ゼンカルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 2.30-2.41 (2H, m), 2.48 (3H, s), 3.58-3.66 (1H, m), 3.90 (1H, t, J=8.0 Hz), 3.98 (1H, q, J=8.0 Hz),

4. 10-4. 19 (2H, m), 6. 97 (1H, dd, J=9. 6, 2. 0 Hz), 7. 54 (1H, d, J=9. 6 Hz), 7. 90 (1H, d, J=8. 0 Hz), 7. 95 (1H, brs), 8. 02 (3H, d, J=8. 0 Hz), 8. 18 (2H, d, J=8. 0 Hz), 8. 96 (1H, brs), 9. 00 (1H, s)

実施例17

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-4-(2-ピリジル)ベンズアミド塩酸塩

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン及び4-(2-ピリジル)ベンゼンカルボン酸を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、4N塩酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧下濃縮することにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1. 03-1. 17 (4H, m), 2. 22-2. 30 (1H, m), 2. 56 (3H, s), 7. 61 (1H, t, J=6. 0 Hz), 7. 86 (1H, dd, J=9. 6, 0. 8 Hz), 8. 14-8. 30 (7H, m), 8. 77 (1H, d, J=5. 2 Hz), 9. 31 (1H, s), 11. 16 (1H, s)

実施例18

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン及び3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピオン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 0. 93-1. 00 (4H, m), 1. 92-2. 00 (1H, m), 2. 47 (3H, s), 2. 75 (2H, t, J=7. 2 Hz), 3. 13 (2H, t, J=7. 2 Hz), 6. 65 (1H, dd, J=9. 6, 2. 4 Hz), 7. 25 (1H, d, J=9. 6 Hz), 7. 31 (2H, d, J=8. 0 Hz), 7. 51 (2H, d,

$J=8.0\text{ Hz}$), 7.83 (1H, brs), 8.77 (1H, s)

実施例19

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]プロパンアミド

- 5 2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]プロピオン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

1H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0.93-0.98 (4H, m), 1.94-2.00 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.75 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.15 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J=9.6, 2.0\text{ Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.72 (1H, dd, $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$), 8.37 (1H, brs), 8.57 (1H, s), 8.79 (1H, s)

15 実施例20

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4-[5-(ジフルオロメトキシ)-2-ピリジル]ベンズアミド

- 20 2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び4-[5-(ジフルオロメトキシ)-2-ピリジル]ベンゼンカルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 0.87-0.91 (4H, m), 2.05-2.08 (1H, m), 2.50 (3H, s), 7.39 (1H, d, $J=73.0\text{ Hz}$), 7.39-7.44 (2H, m), 7.80 (1H, dd, $J=8.4, 2.6\text{ Hz}$), 8.10 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.23 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.61 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 8.89 (1H, s), 10.41 (1H, s)

実施例21

5-クロロ-N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2,3'-ジピリジン-6'-カルボキサミド

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び5-クロロ-2,3'-ジピリジン-6'-カルボン酸を用いて実施例1

5と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 0.87-0.91 (4H, m), 2.03-2.10 (1H, m), 2.50 (3H, s), 7.42 (1H, d, J=9.9Hz), 7.64 (1H, d, J=9.5Hz), 8.12-8.16 (1H, m), 8.23-8.28 (2H, m), 8.69-8.72 (2H, m), 8.81 (1H, dd, J=2.5, 1.8Hz), 9.00 (1H, s), 9.39 (1H, d, J=1.1Hz), 10.90 (1H, s)

実施例22

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-4-ピペリジンカルボキサミド

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び1-(4-フルオロフェニル)-4-ピペリジンカルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 0.75-0.95 (4H, m), 1.65-2.00 (4H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.45-2.60 (2H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 3.60-3.85 (2H, m), 6.90-7.15 (5H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 8.82 (1H, s), 10.01 (1H, s)

実施例23

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4-[6-(ジフルオロメチル)-3-ピリジル]ベンズアミド

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び4-[6-(ジフルオロメチル)-3-ピリジル]ベンゼンカルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得

た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 0.87 (4H, m), 2.04 (1H, m), 2.47 (3H, s), 7.04 (1H, t, J=54.9Hz), 7.41 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=8.1Hz), 7.94 (2H, d, J=8.3Hz), 8.14 (2H, d, J=8.3Hz), 8.38 (1H, d, J=8.1Hz), 8.91 (1H, s), 9.10 (1H, s), 10.44 (1H, s)

実施例24

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-フルオロ-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び3-フルオロ-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

1H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 0.85-0.95 (4H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.48 (3H, s), 7.25 (1H, d, J=9.6Hz), 7.43 (1H, d, J=9.6Hz), 7.76 (1H, d, J=7.8Hz), 7.83 (1H, d, J=7.8Hz), 7.86 (1H, s), 7.88 (2H, d, J=8.4Hz), 8.03 (2H, d, J=8.4Hz), 8.91 (1H, s), 10.58 (1H, s)

実施例25

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4'-(メチルスルホニル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び4'-(メチルスルホニル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として

得た。

1H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0.95-1.06
(4H, m), 1.95-2.03 (1H, m), 2.52 (3H, s), 3.
10 10 (3H, s), 6.99 (1H, dd, J=9.6, 2.0Hz), 7.4
5 5 (1H, d, J=9.6Hz), 7.68 (2H, d, J=8.0Hz), 7.
78 (2H, d, J=8.0Hz), 8.02 (4H, dd, J=8.4, 2.
0Hz), 8.18 (1H, s), 8.96 (1H, s)

実施例26

4-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-N-(2-シクロプロピル-3-メチ
10 ルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)ベンズアミド

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジ
ン及び4-(6-クロロ-3-ピリダジニル)ベンゼンカルボン酸を用いて実施
例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

1H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0.98 (4H, m),
15 1.97 (1H, m), 2.50 (3H, s), 7.22 (1H, d, J=9.
5Hz), 7.39 (1H, d, J=9.5Hz), 7.68 (1H, d, J=9.
0Hz), 7.95 (1H, d, J=9.0Hz), 8.12 (4H, m), 8.
96 (1H, s)

実施例27

20 N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-
イル)-2, 3'-ジピリジン-6'-カルボキサミド

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジ
ン及び2, 3'-ジピリジン-6'-カルボン酸を用いて実施例1と同様の操作
を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

25 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 0.85-0.9
3 (4H, m), 2.03-2.10 (1H, m), 2.48 (3H, s), 7.
41 (1H, d, J=9.5Hz), 7.48 (1H, dd, J=7.7, 4.
8Hz), 7.63 (1H, dd, J=9.5, 1.8Hz), 8.00 (1H,
dd, J=8.0, 1.8Hz), 8.18 (1H, d, J=7.7Hz), 8.

2.6 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.70 (1H, dd, $J=8.4, 2.2$ Hz), 8.76 (1H, ddd, $J=4.7, 0.7, 0.7$ Hz), 9.00 (1H, s), 9.40 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 10.88 (1H, s)

5 実施例 28

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-4-(1H-ピロ-1-リル)ベンズアミド

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン及び4-(1H-ピロ-1-リル)ベンゼンカルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.98 (2H, m), 1.13 (2H, m), 2.26 (1H, m), 2.57 (3H, s), 6.34 (2H, s), 7.55 (2H, s), 7.83 (2H, d $J=8.7$ Hz), 7.84 (1H, m), 8.03 (1H, m), 8.12 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 9.24 (1H, s), 10.74 (1H, s)

実施例 29

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-4-(5-メトキシ-2-ピリジル)ベンズアミド

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン及び4-(5-メトキシ-2-ピリジル)ベンゼンカルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.87-0.91 (4H, m), 2.05-2.09 (1H, m), 2.50 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.42 (2H, s), 7.53 (1H, dd, $J=8.8, 2.9$ Hz), 8.06 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.09 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.21 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.44 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 8.91 (1H, s), 10.38 (1H, s)

実施例 30

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-

イル) -4-(5-メチル-2-ピリジル) ベンズアミド

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン及び4-(5-メチル-2-ピリジル) ベンゼンカルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.88 (4H, m), 2.06 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.48 (3H, s), 7.42 (2H, m), 7.78 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.10 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.24 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.56 (1H, s), 8.90 (1H, s),
10 10.39 (1H, s)

実施例31

N-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -4'-(トリフルオロメチル) [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボキサミド

- 15 (1) エチル 6-ニトロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボキシレート (600 mg) 及び4'-(トリフルオロメチル) [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボン酸 (700 mg) を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、エチル 6-({ [4'-(トリフルオロメチル) [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] カルボニル } アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-
20 2-カルボキシレート (360 mg) を白色固体として得た。

- (2) 前記(1)で得た化合物 (140 mg) のTHF溶液 (15 ml) に氷冷攪拌下、3 Mメチルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル溶液 (1.0 ml) を加え、同温で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、残渣
25 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=90/1 ~ 50/1) で精製することにより、表題化合物 (30 mg) を白色個体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.48 (6H, s), 4.98 (1H, s), 7.38 (1H, dd, $J=9.6, 2.0$ Hz)

z), 7.47 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.81 (1H, s), 7.84 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.92 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.98 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.10 (2H, d, J=8.0 Hz), 9.24 (1H, s), 10.38 (1H, brs)

5 実施例32

N-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-3-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル]-4-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]ベンズアミド

10 メチル 3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキシレート及び4-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]ベンゼンカルボン酸を用いて実施例31と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.52 (6H, s), 2.59 (3H, s), 4.99 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J=9.6, 2.0 Hz), 7.50 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.14 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.30-8.37 (4H, m), 8.91 (1H, s), 9.08 (1H, s), 10.46 (1H, s)

実施例33

20 4-(5-クロロ-2-ピリジル)-N-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-3-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル]ベンズアミド

メチル 3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキシレート及び5-クロロ-2-ピリジルベンゼンカルボン酸を用いて、実施例31と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

25 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.52 (6H, s), 2.59 (3H, s), 4.99 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J=9.5, 1.8 Hz), 7.50 (1H, d, J=9.5 Hz), 8.05-8.16 (4H, m), 8.25 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.75 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.91 (1H, s), 10.43 (1H,

s)

実施例 3 4

N-[2-(ヒドロキシメチル)-3-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル]-4'-(トリフルオロメチル)[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

(1) メチル 3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキシレート及び4'-(トリフルオロメチル)[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、メチル 3-メチル-6-([4'-(トリフルオロメチル)[1, 1'-ビフェニル]-4-イル]カルボニル)アミノイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキシレートを白色固体として得た。

(2) (1) で得られた化合物 (698mg) を THF 溶液 (140ml) に溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (58.4mg) を加え、30分間攪拌した。さらに水素化リチウムアルミニウム (58.4mg) を加え15分間攪拌した。4N水酸化ナトリウム水溶液 (500 μ l) を加えた後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=90/1~50/1) で精製することにより、表題化合物 (484mg) を白色個体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 2.47 (3H, s), 4.57 (2H, d, J=5.9Hz), 4.97 (1H, t, J=5.9Hz), 7.45 (1H, dd, J=9.5, 1.5Hz), 7.51 (1H, d, J=9.5Hz), 7.85 (2H, d, J=8.4Hz), 7.93 (2H, d, J=8.1Hz), 7.99 (2H, d, J=8.1Hz), 8.12 (2H, d, J=8.1Hz), 8.96 (1H, s), 10.44 (1H, s)

実施例 3 5

N-(2, 3-ジメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-N-メチル-4'-(トリフルオロメチル)[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボキ

サミド

実施例3で得た化合物(68mg)をDMF溶液(10ml)に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム(60%油状、10mg)を加え30分間攪拌した。ヨウ化メチル(20 μ l)を加え、同温でさらに1時間攪拌後、反応液を水に注いだ。

- 5 酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=90/1)で精製し、表題化合物(12mg)を白色固体として得た。

1H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.23(3H, s),
10 2.37(3H, s), 3.52(3H, s), 7.02(1H, dd, J=9.6, 2.0Hz), 7.40-7.50(6H, m), 7.57(2H, d, J=8.0Hz), 7.63(2H, d, J=8.0Hz)

実施例36

- N-[2-シクロプロピル-3-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1, 2-a]
15 ピリジン-6-イル]-4'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

- 1) 2-シクロプロピル-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン臭酸塩及び4'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、N-(2-シクロプロピルイ
20 ミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-4'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを白色固体として得た。

1H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.92-1.02
(4H, m), 2.00-2.08(1H, m), 6.91(1H, dd, J=9.6, 2.0Hz), 7.37(1H, s), 7.44(1H, d, J=9.6Hz),
25 7.68-7.73(6H, m), 7.90(1H, brs), 7.96(2H, d, J=8.0Hz), 9.18(1H, s)

- 2) 1)で得た化合物(84mg)のTHF懸濁液(1ml)に、酢酸ナトリウム(132mg)、酢酸(60 μ l)及びホルマリン(500 μ l)を加え、室温で9時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭

酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、酢酸エチルで結晶化することにより表題化合物 (32 mg) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 0.89-0.92 (4H, m), 2.10-2.11 (1H, m), 4.84 (2H, d, J=5.1 Hz), 5.15 (1H, t, J=5.1 Hz), 7.41-7.48 (2H, m), 7.85 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.92 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.99 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.11 (2H, d, J=8.4 Hz), 9.13 (1H, s), 10.42 (1H, s)

10 実施例 37

4-(5-クロロ-2-ピリジル)-N-[2-シクロプロピル-3-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]ベンズアミド

2-シクロプロピル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び4-(5-クロロ-2-ピリジル)ベンゼンカルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、4-(5-クロロ-2-ピリジル)-N-(2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンズアミドを白色固体として得た。さらに得られた化合物を、実施例36と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 0.89-0.92 (4H, m), 2.09-2.13 (1H, m), 4.84 (2H, d, J=4.8 Hz), 5.15 (1H, t, J=4.8 Hz), 7.41-7.49 (2H, m), 8.05-8.15 (4H, m), 8.25 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.75 (1H, dd, J=2.6, 0.7 Hz), 9.12 (1H, s), 10.43 (1H, s)

25 実施例 38

N-{3-メチル-2-[(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル}-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

(1) オキシ塩化リン (112 μl) をDMF溶液 (5 ml) に加え、80℃で

3時間攪拌した。放冷し、室温下、実施例34で得たN-[2-(ヒドロキシメ
チル)-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-4'-(トリフルオロメチル)
[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド(170mg)を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加
え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリ
ウムで乾燥した。減圧下濃縮することにより、N-[2-(クロロメチル)-
3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-4'-(トリフルオ
ロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド(119mg)を得
た。(2)前記(1)で得た化合物(24mg)及び2-ピロリドン(77μ
l)のDMF溶液(2.0ml)に、水素化ナトリウム(60%油状、40mg)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。
有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し
た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=90/
1~30/1)で精製することにより、表題化合物(6mg)を白色固体として
得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.93-2.02
(2H, m), 2.38(2H, t, J=8.0Hz), 2.49(3H, s),
3.46(2H, t, J=7.0Hz), 4.60(2H, s), 7.03(1
H, dd, J=9.5, 1.8Hz), 7.46(1H, d, J=9.2Hz),
7.70-7.73(6H, m), 8.02(2H, d, J=8.1Hz), 8.
30(1H, brs), 8.96(1H, s)

実施例39

N-(2-{[アセチル(メチル)アミノ]メチル}-3-メチルイミダゾ[1,
2-a]ピリジン-6-イル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビ
フェニル]-4-カルボキサミド

実施例34で得た化合物(39mg)のTHF-DMF混合溶液(3ml;
1:1重量比)に、氷冷下トリエチルアミン(193μl)及びメタンスルホニ
ルクロライド(53mg)を加え、同温で3時間攪拌した。次いで、2Mメチル
アミンのメタノール溶液(5ml)を加え、さらに1時間攪拌した。減圧下濃縮

後、残渣をTHF-クロロホルム混合溶液（5ml）に溶解し、トリエチルアミン（400 μ l）、アセチルクロライド（50mg）を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=90/1~30/1）で精製することにより、表題化合物（2mg）を
5 白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （300MHz, CDCl_3 , δ ppm）：1.98（2H, s）, 2.12（1H, s）, 2.35（1H, s）, 2.54（2H, s）, 2.95（1H, s）, 3.12（2H, s）, 4.64（2/3H, s）, 4.74
10 （4/3H, s）, 7.00（1H, m）, 7.55（1H, m）, 7.75（5H, m）, 8.04（3H, m）, 8.99（1H, m）

実施例40

N- {2- [(ジメチルアミノ) メチル] -3-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル} -4'- (トリフルオロメチル) [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩
15

実施例34で得た化合物（210mg）のTHF-DMF混合溶液（5ml；1：1重量比）に、氷冷下トリエチルアミン（1.0ml）及びメタンスルホンクロライド（290mg）を加え、同温で1時間攪拌した。次いで、2MジメチルアミンのTHF溶液（5ml）を加え、さらに1時間攪拌した。減圧下濃縮
20 後、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=90/1~30/1）、次いで逆相HPLC [アセトニトリル/水（0.1%トリフルオロ酢酸）=10/90~90/10] で精製することにより、表題化合物（10mg）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm）：2.56（3H, s）, 2.82（6H, s）, 4.86（2H, s）, 7.73（2H, s）, 7.88（2H, d, $J=8.2\text{Hz}$ ）, 7.97（2H, d, $J=8.3\text{Hz}$ ）, 8.01（2H, d, $J=8.2\text{Hz}$ ）, 8.16（2H, d, $J=8.3\text{Hz}$ ）, 9.13（1H, s）, 10.64（1H, s）
25

実施例 4 1

N- {2- [アセチル (メチル) アミノ] -3-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル} -4'- (トリフルオロメチル) [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボキサミド

- 5 (1) 2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチル-N- (3-メチル-6-ニトロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) アセトアミド (580mg) 及び4'- (トリフルオロメチル) [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボン酸 (510mg) を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、N- {3-メチル-2- [メチル (2, 2, 2-トリフルオロアセチル) アミノ] イミダゾ
- 10 [1, 2-a] ピリジン-6-イル} -4'- (トリフルオロメチル) [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボキサミド (610mg) を白色固体として得た。

- (2) 前記(1)で得た化合物 (600mg) をメタノール (25ml) -ジイソプロピルエチルアミン (5ml) の混合溶液に加え、80℃で一昼夜攪拌した。減圧下濃縮後、酢酸エチルを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽
- 15 和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮後、析出した固体を酢酸エチルで洗浄することにより、N- [3-メチル-2- (メチルアミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -4'- (トリフルオロメチル) [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボキサミド (132mg) を白色固体として得た。

- 20 (3) 前記(2)で得た化合物 (20mg) をTHF-アセトニトリル混合溶液 (3ml ; 1 : 1重量比) に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミン (50.0μl)、アセチルクロライド (40μl) を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=90/1~30/1) で精製することにより、表題化合物 (3mg) を白色固体と
- 25 して得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1.90 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.30 (3H, s), 7.08 (1H, d, J=9.6Hz), 7.55 (1H, d, J=9.6Hz), 7.70-7.80 (6H, m), 7.97-8.05 (3H, m), 9.10 (1H, s)

実施例 4 2

4- (4-クロロフェニル) -N- (2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ
[1, 2-a] ピリジン-6-イル) -4-ヒドロキシテトラヒドロ-1 (2
H) -ピリジンカルボキサミド

- 5 (1) 2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ [1, 2-a] ピ
リジン (500mg) のメタノール溶液 (40ml) に10%パラジウム-炭素
(50mg) を加え、反応系中を水素で置換した後、室温で1時間攪拌した。反
応液をセライト濾過後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をTHFに溶解し、
10 氷冷下トリエチルアミン (321 μ l)、フェニルクロロホルメート (290 μ
l) を加え、1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層
を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃
縮後、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、フェニル N- (2-シクロ
プロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イ
ル) カーバメート (480mg) を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 0.92-1.00
(2H, m), 1.00-1.06 (2H, m), 1.92-2.00 (1H,
m), 2.44 (3H, s), 6.81 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 6.9
9 (1H, brs), 7.16-7.20 (2H, m), 7.24-7.27
(1H, m), 7.37-7.44 (3H, m), 8.50 (1H, brs)

- 20 (2) 前記 (1) で得た化合物 (50mg) のTHF溶液に4- (4-クロロ
フェニル) -4-ヒドロキシピペリジン (34mg) 及び1, 8-ジアザビシク
ロ [5.4.0] ウンデ-7-セン (24 μ l) を加え、70℃で1時間攪拌し
た。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、
無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=80/1) で精製すること
25 により、表題化合物 (42mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , δ ppm) : 0.82-0.9
0 (4H, m), 1.58-1.65 (2H, m), 1.82-1.93 (2H,
m), 1.98-2.05 (1H, m), 2.40 (3H, s), 3.17-3.

2.6 (2H, m), 4.00–4.08 (2H, m), 5.20 (1H, s),
 7.18 (1H, dd, $J=9.6, 1.6$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.50 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 8.42 (1H, s), 8.48 (1H, s)

5 上記実施例以外にも、実施例に準じて表5又は表6に示す化合物を合成した。

尚、分子量は、エレクトロスプレーイオン化法 (ESI) により測定した。

表5.

| No | 構造式 | [M+H] ⁺ | No | 構造式 | [M+H] ⁺ |
|----|-----|--------------------|----|-----|--------------------|
| 43 | | 376 | 50 | | 376 |
| 44 | | 440 | 51 | | 375 |
| 45 | | 422 | 52 | | 426 |
| 46 | | 425 | 53 | | 412 |
| 47 | | 396 | 54 | | 467 |
| 48 | | 365 | 55 | | 439 |
| 49 | | 438 | 56 | | 374 |

表 6.

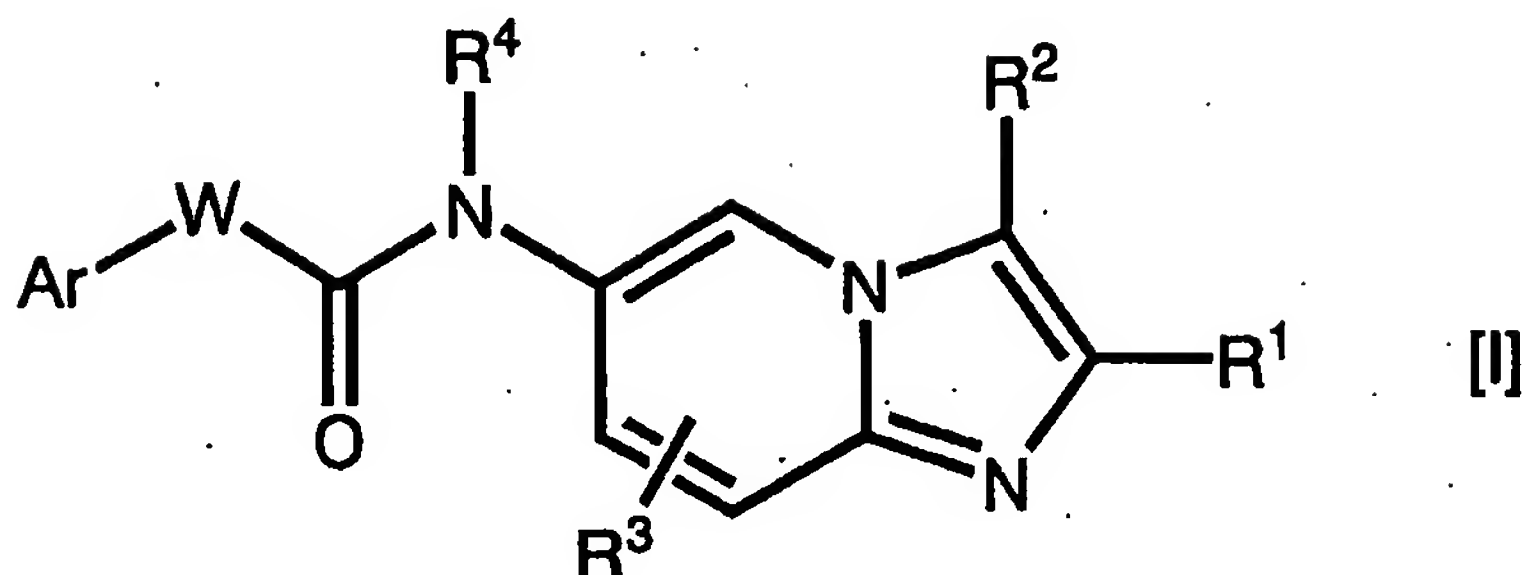
| No | 構造式 | [M+H] ⁺ | No | 構造式 | [M+H] ⁺ |
|----|-----|--------------------|----|-----|--------------------|
| 57 | | 438 | 66 | | 412 |
| 58 | | 406 | 67 | | 434 |
| 59 | | 425 | 68 | | 425 |
| 60 | | 389 | 69 | | 424 |
| 61 | | 450 | 70 | | 438 |
| 62 | | 503 | 71 | | 438 |
| 63 | | 390 | 72 | | 377 |
| 64 | | 426 | 73 | | 408 |
| 65 | | 397 | 74 | | 450 |

産業上の利用可能性

本発明の化合物は、MCH-1 R拮抗作用を有し、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患、例えば不妊症、早産、性機能障害等の生殖系疾患、その他、消化管疾患、呼吸器疾患、癌又は皮膚色素沈着等の予防剤又は治療剤として有用である。

請求の範囲

1. 一般式 [I]



[式中、

- 5 R^1 及び R^2 は、同一又は異なって、
- 1) 水素原子、
 - 2) ハロゲン原子
 - 3) C_{1-6} アルキル基、
 - 4) C_{3-8} シクロアルキル- C_{0-4} アルキル基、
 - 10 5) C_{1-6} アルキルアミノ基、
 - 6) ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、
 - 7) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、
 - 8) C_{1-6} アルキルカルボニル(C_{1-6} アルキル)アミノ基、及び
 - 9) 3～8員のヘテロシクロアルキル- C_{0-4} アルキル基、
- 15 よりなる群から選択される置換基を表し、ここで C_{1-6} アルキル部分は、 R^5 で置換されていてもよく、シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキル部分は R^6 で置換されていてもよく、そして R^1 及び R^2 は、同時に水素原子となることはなく、又は
- R^1 及び R^2 が一緒になって、 $-(CH_2)_m-$ を形成し、 m は、3～6の整
- 20 数を表し、ここでメチレン基を構成する1又は2個の水素原子は、 R^6 で置換されていてもよく、
- R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルオキシ基を表し、

R^4 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を表し、

R^5 は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、フッ素原子若しくは水酸基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル(C_{1-6} アルキル)アミノ基、カルバモイル基、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル(C_{1-6} アルキル)アミノ基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル(C_{1-6} アルキル)アミノ基、カルバモイルオキシ基、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ基、スルファモイル基、モノ C_{1-6} アルキルスルファモイル基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルスルファモイルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルスルファモイル(C_{1-6} アルキル)アミノ基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル(C_{1-6} アルキル)アミノ基及びピリドン基よりなる群から選択される置換基を表し、

R^6 は、 R^5 又はオキソ基を表し、

Wは、

- 1) 結合手(単結合)
- 2) 1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族複素環基、
- 3) 1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族炭素環基、
- 4) 主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2～4のアルキレン基、又は
- 5) 主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2～4

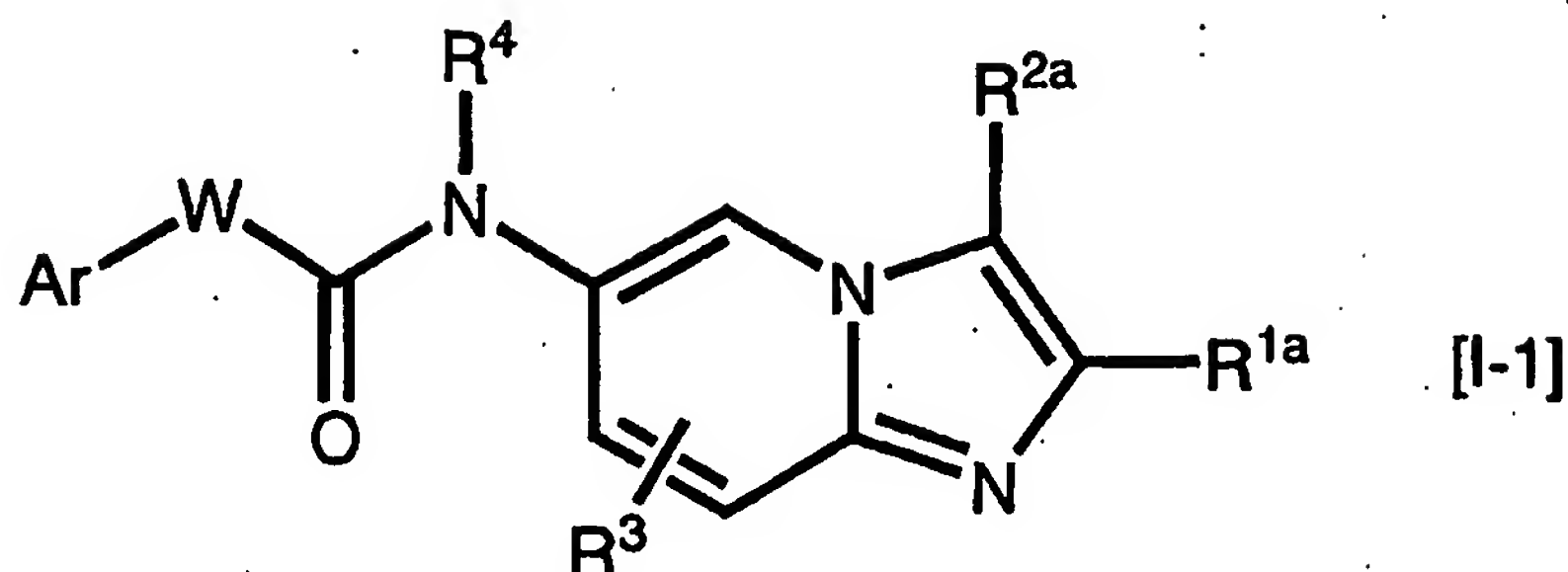
のアルケニレン基、を表し、そして上記 2) から 5) の各置換基は R^6 で置換されていてもよく、

Ar は、 R^7 で置換されていてもよい芳香族炭素環基若しくは芳香族複素環基であって、該芳香族炭素環基若しくは芳香族複素環基は、

- 5 1) フェニル基、
- 2) ナフチル基、
- 3) ピリジニル基、
- 4) ピリミジニル基、
- 5) ピリダジニル基、
- 10 6) ピラジル基、
- 7) ピラゾール基、
- 8) ピロリル基、
- 9) イミダゾリル基、
- 10) トリアゾリル基、
- 15 11) オキサゾリル基、
- 12) イソキサゾリル基、
- 13) オキサジアゾリル基、
- 14) チアゾリル基、
- 15) イソチアゾリル基、
- 20 16) チアジアゾリル基、及び
- 17) テトラゾリル基、よりなる群から選択される置換基を表し、

R^7 は、 R^6 と同義である。] で表されるイミダゾピリジン誘導体又はその薬学上許容される塩。

2. 一般式 [I-1]



[式中、

R^{1a} 及び R^{2a} は、同一又は異なって、

- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン原子
- 3) C_{1-6} アルキル基、
- 4) C_{3-8} シクロアルキル- C_{0-4} アルキル基、
- 5) C_{1-6} アルキルアミノ基、
- 6) ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、
- 7) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、
- 8) C_{1-6} アルキルカルボニル(C_{1-6} アルキル)アミノ基、及び
- 9) 3～8員のヘテロシクロアルキル基、

よりなる群から選択される置換基を表し、ここで C_{1-6} アルキル部分は、 R^{5a} で置換されていてもよく、シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキル部分は R^6 で置換されていてもよく、そして R^{1a} 及び R^{2a} は、同時に水素原子となることはなく、又は

R^{1a} 及び R^{2a} が一緒になって、 $-(CH_2)_m-$ を形成し、 m は、3～6の整数を表し、ここでメチレン基を構成する1又は2個の水素原子は、 R^6 で置換されていてもよく、

R^{5a} は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、フッ素原子若しくは水酸基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、

C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル (C_{1-6} アルキル) アミノ基、カルバモイル基、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル (C_{1-6} アルキル) アミノ基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル (C_{1-6} アルキル) アミノ基、カルバモイルオキシ基、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル (C_{1-6} アルキル) アミノ基、スルファモイル基、モノ C_{1-6} アルキルスルファモイル基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルスルファモイルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルスルファモイル (C_{1-6} アルキル) アミノ基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル (C_{1-6} アルキル) アミノ基及びピリドン基よりなる群から選択される置換基を表し、

15 R^3 、 R^4 、 R^6 、W及びA_rは、請求項1に記載のものと同義である。]で表されるイミダゾピリジン誘導体又はその薬学上許容される塩。

3. R^1 が、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基又は C_{1-6} アルキルカルボニル(C_{1-6} アルキル)アミノ基である請求項1に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

20 4. R^2 が、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基又は C_{1-6} アルキルカルボニル(C_{1-6} アルキル)アミノ基である、請求項1に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

25 5. R^{1a} が、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基又は C_{1-6} アルキルカルボニル(C_{1-6} アルキル)アミノ基である請求項2に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

6. R^{2a} が、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基又は C_{1-6} アルキルカルボニル(C_{1-6} アルキル)アミノ基である、請求項2に記載の化合物又はその薬学上許

容される塩。

7. 3～8員のヘテロシクロアルキル部分が、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピロリジン及びピペリジンよりなる群から選択されるものである、請求項1又は請求項2に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

5 8. R^3 が、水素原子、メチル基又はメトキシ基である請求項1～7のいずれかの請求項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

9. R^4 が、水素原子又はメチル基である請求項1～8のいずれかの請求項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

10 10. Wが、1, 2-ジメチレン基、1, 4-フェニレン基、2-フルオロ-1, 4-フェニレン基、ピリジン-2, 5-ジイル基、ピリミジン-2, 5-ジイル基、ピラジン-2, 5-ジイル基、1, 4-ピペリジンジイル基、1, 2, 4-トリアゾール-1, 3-ジイル基、1, 4-シクロヘキシレン基及びオキシメチレン基よりなる群から選択されるものである請求項1～9のいずれかの請求項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

15 11. Arが、ピロール-1-イル基、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-メタンスルホニルフェニル基、ピリジン-2-イル基、3-メチルピリジン-6-イル基、2-フルオロピリジン-5-イル基、3-フルオロピリジン-6-イル基、3-クロロピリジン-6-イル基、2-ジフルオロメチルピリジン-5-イル基、3-ジフルオロメチルピリジン-6-イル基、2-メトキシピリジン-5-イル基、2-メトキシピリジン-6-イル基、3-メトキシピリジン-6-イル基、2-ジフルオロメトキシピリジン-5-イル基、3-ジフルオロメトキシピリジン-6-イル基、3-トリフルオロメチルピリジン-6-イル基、2-トリフルオロメチルピリジン-5-イル基、2-ピリミジニル基、2-ピラジニル基及び3-ピリダジニル基よりなる群から選択される基である請求項1～10のいずれかの請求項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

20

25

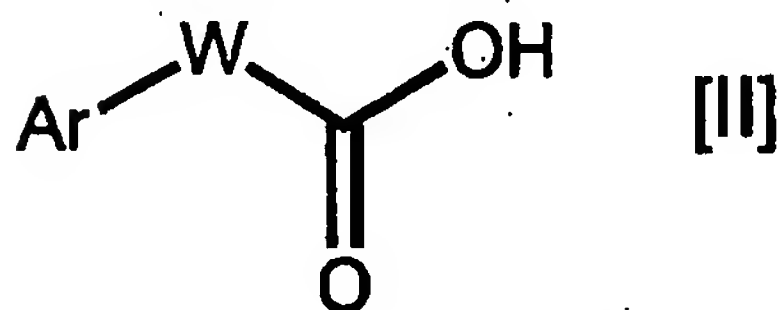
12. 一般式 [I] で表される化合物が、N-(2, 3-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-4'-(トリフルオロメチル) [1, 1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドである、請求項1に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

5 13. 一般式 [I] で表される化合物が、N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-4-(2-ピリジル) ベンズアミドである、請求項1に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

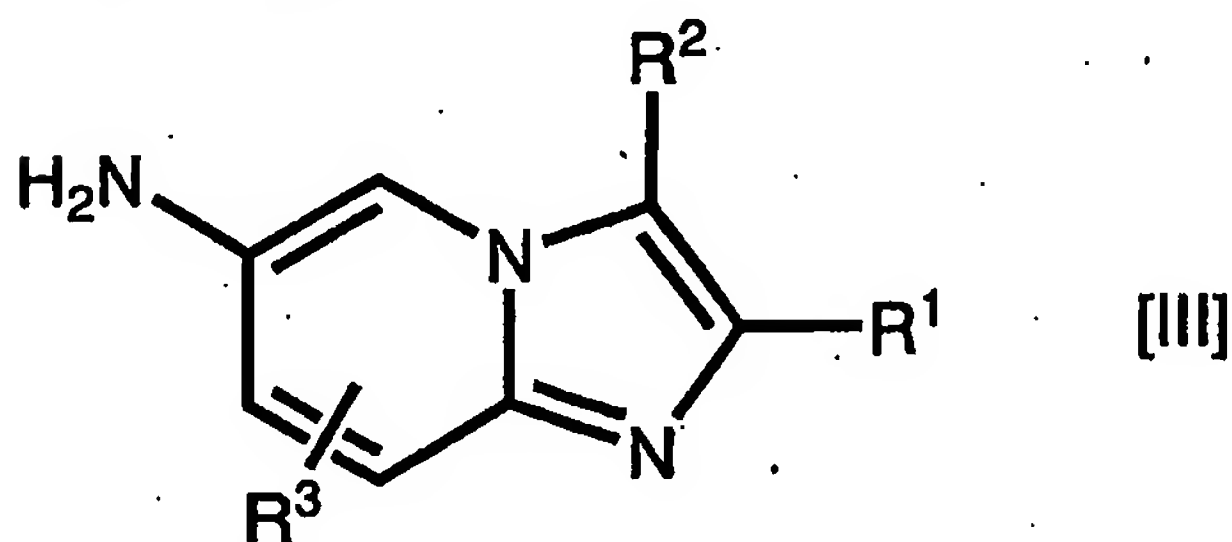
10 14. 一般式 [I] で表される化合物が、N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-4-(1H-ピロー1-リル) ベンズアミドである、請求項1に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

15 15. 一般式 [I] で表される化合物の製造方法であって、

1) 一般式 [II]

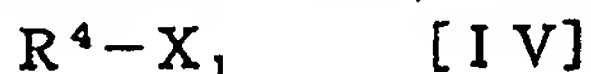


15 [式中、Ar及びWは、請求項1に記載のものと同義である。] で表される化合物と、一般式 [III]



[式中、R¹、R²及びR³は、請求項1に記載のものと同義である。] で表される化合物とをアミド化する工程、

20 2) R⁴が水素原子ではない場合、前記工程で得られた化合物と一般式 [IV]



[式中、X₁は、脱離基を表し、R⁴は、請求項1に記載のものと同義である。] で表される化合物とを縮合する工程、を包含する方法。

16. 請求項1～14に記載の化合物を有効成分とするメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤。

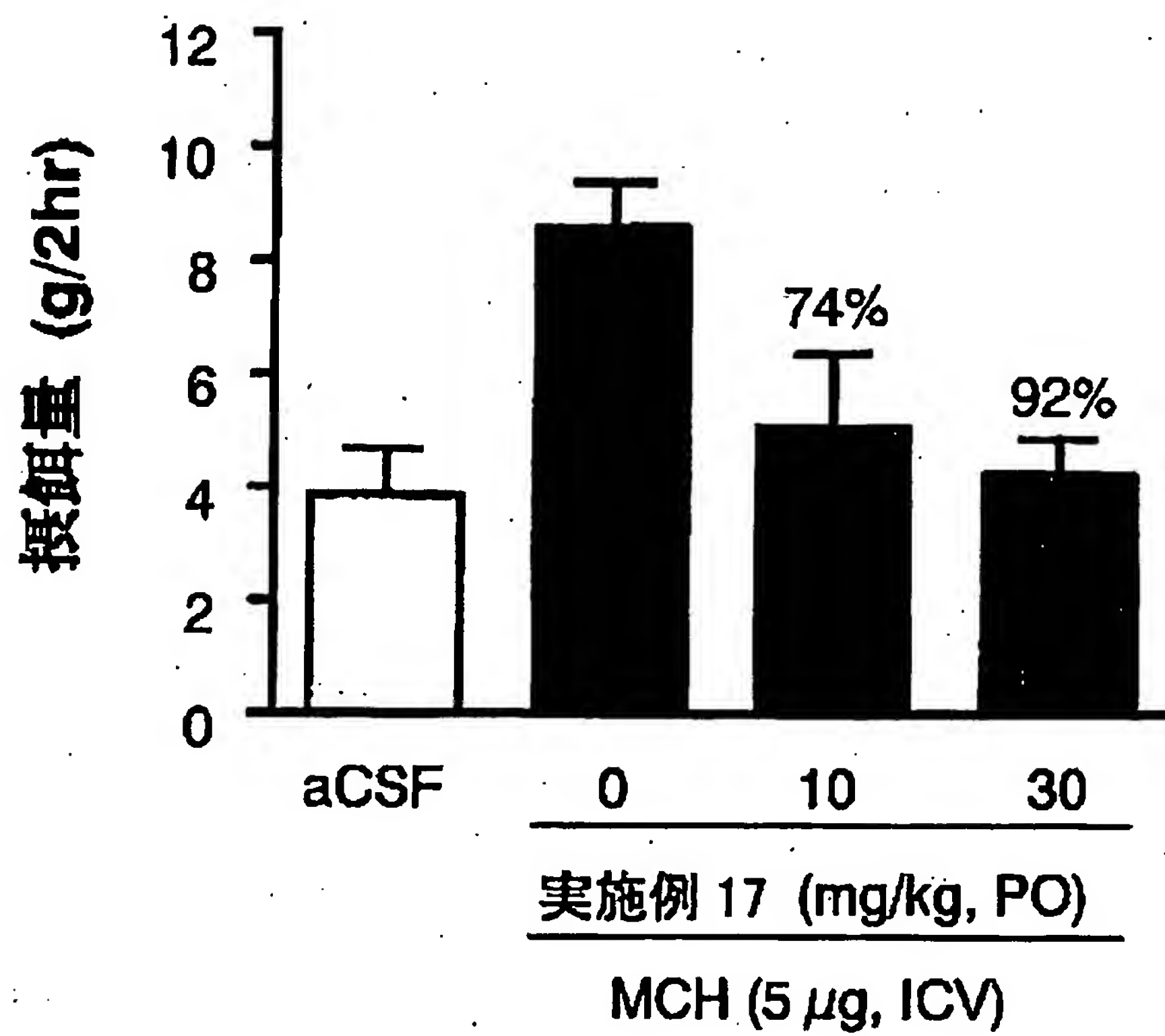
17. 請求項1～14に記載の化合物又は薬学上許容される塩、及び医薬上許容される担体を含有する医薬組成物。

5 18. 請求項1～14に記載の化合物を有効成分とする肥満症、糖尿病、
ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝、肝炎及び肝硬変に代表される代謝
系疾患；狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、
腎臓病及び電解質異常に代表される循環器系疾患；過食症、情動障害、うつ病、
不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠
10 障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症及
びアルコール依存症に代表される中枢及び末梢神経系疾患；不妊症、早産及び性
機能障害に代表される生殖系疾患；消化管疾患；呼吸器疾患；癌又は皮膚色素沈
着の予防剤又は治療剤。

15 19. 肥満症の予防剤又は治療剤である請求項18に記載の予防剤又は治
療剤。

1 / 1

図 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011945

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D471/04, A61K31/437, 31/444, 31/4545, 31/465, 31/497,
31/501, 31/506, 31/5395, A61P1/00, 1/16, 3/00, 3/04, 3/06,
3/10, 5/00, 9/00, 9/04, 9/10, 9/12, 11/00, 13/12, 15/00,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D471/04, A61K31/437, 31/444, 31/4545, 31/465, 31/497,
31/501, 31/506, 31/5395, A61P1/00, 1/16, 3/00, 3/04, 3/06,
3/10, 5/00, 9/00, 9/04, 9/10, 9/12, 11/00, 13/12, 15/00,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| P, X | WO 2004/007471 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 January, 2004 (22.01.04), Claims; examples 3 to 6 (Family: none) | 1-6, 8, 9 |
| P, A | JP 2003-313126 A (Sankyo Co., Ltd.), 06 November, 2003 (06.11.03), Claims (Family: none) | 1-15 |
| A | WO 2002/042273 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.), 30 May, 2002 (30.05.02), Claims & CA 2426716 A & EP 1332129 A2 & JP 2004-514669 A & US 2003/0166685 A1 | 1-15 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
30 November, 2004 (30.11.04)Date of mailing of the international search report
21 December, 2004 (21.12.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011945

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A | JP 2001-226269 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 21 August, 2001 (21.08.01), Claims (Family: none) | 16-19 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011945

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 15/06, 17/00, 19/00, 25/02, 25/08, 25/14, 25/20, 25/22, 25/24,
25/28, 25/30, 35/00, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 15/06, 17/00, 19/00, 25/02, 25/08, 25/14, 25/20, 25/22, 25/24,
25/28, 25/30, 35/00, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)